

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

23

ANNÉE 1971

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Madame **LARGET-PIET**
née Annick **PECQUEREAUX**

le 15 Juillet 1939 à ANGERS (Maine-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CYTOGÉNÉTIQUE
DES HÉMOPATHIES HUMAINES**

(A propos de 37 observations)

Président : Monsieur le Professeur **PERREAU**

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1971

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Madame LARGET-PIET

née Annick PECQUEREAUX

le 15 Juillet 1939 à ANGERS (Maine-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CYTOGÉNÉTIQUE
DES HÉMOPATHIES HUMAINES**

(A propos de 37 observations)

Président : Monsieur le Professeur PERREAU



FACULTE MIXTE

de MEDECINE et de PHARMACIE d'ANGERS

16 , Bd Daviers - 87.76.22

DOYEN	M. RENIER	19, rue La Fontaine
Assesseur	M. GERMAIN	18, quai des Carmes
Secrétaire	M. MAILLEUX	23, rue Rousseau

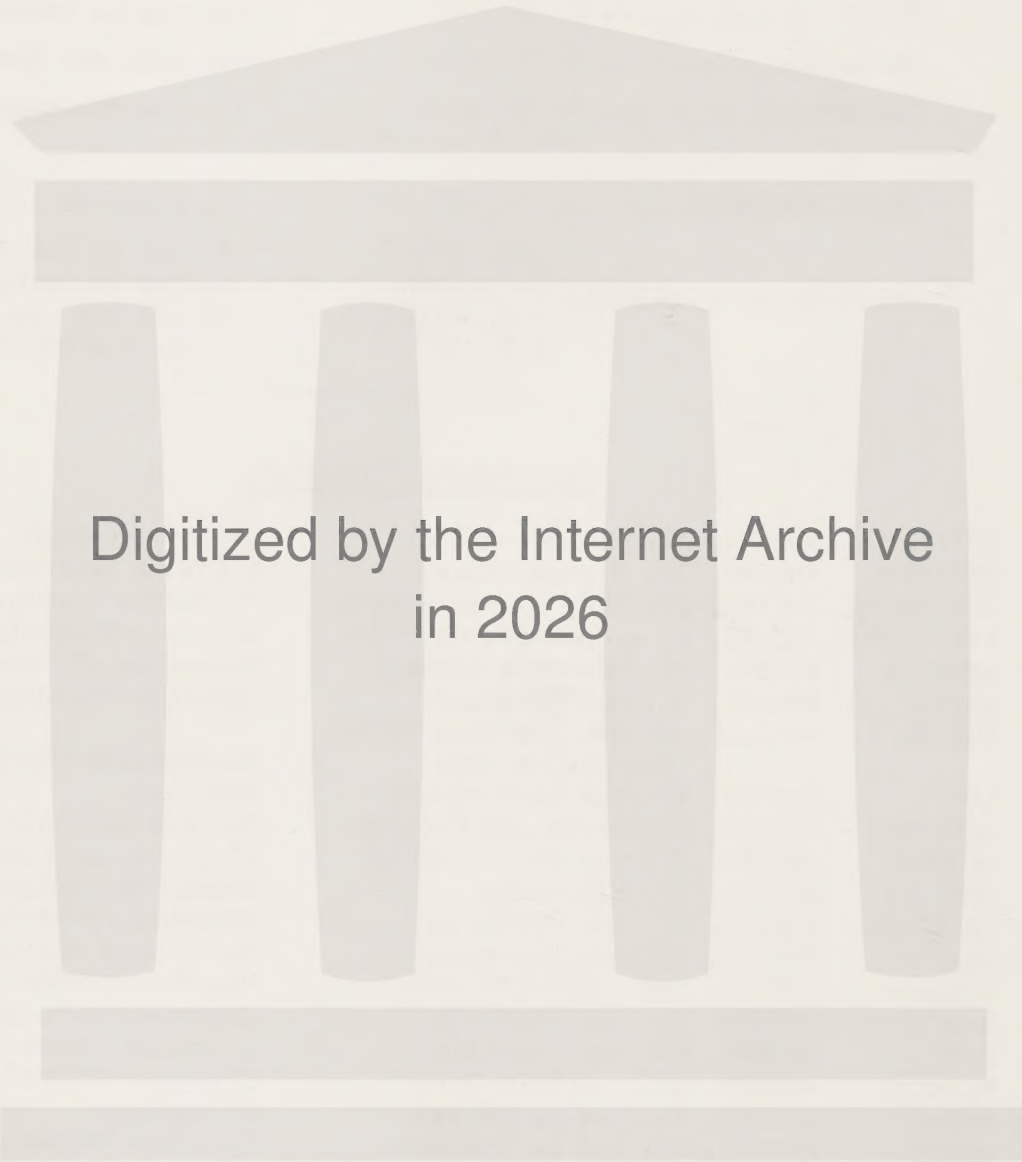
DOYEN HONORAIRE	M. ROUCHY	1, place de Lorraine
PROFESSEURS HONORAIRES	{ M. AMSLER	8, rue de Bel-Air
	{ M. DAVID	6, rue de la Gare
	{ M. ROUSSEAU	12 bis rue des Arènes
	{ M. HY	4 bis rue Hanneloup

PROFESSEURS TITULAIRES

M.M.	COTTIN	ANGERS, 26, rue des Arènes	Chimie Générale
	DELAITRE	ANGERS, 20, avenue Vauban	Clinique Médicale Infantile
	DESJOBERT	CHATEAU-GONTIER, 7, rue Thiers	Pharmacie Chimique
	FRESSINAUD	ANGERS, 5, avenue Jeanne d'Arc	Clinique Médicale B
	GERMAIN	ANGERS, 18, quai des Carmes	Botanique et Cryptogamie
	GOYER	ANGERS, 12, rue Rabelais	Clinique Chirurgicale B
	GUERIN	AVRILLE, 6, av. Foulques Nerra Parc de la Haye	Biophysique Médicale
	GUNTZ	ANGERS, 16, rue La Fontaine	Anatomie
	HERISSET	ANGERS, Résidence des Plantes	Matière Médicale
	HERMANN	ANGERS, 21, rue du Quinconce	Clinique Ophtalmologique
	JOLIVET	ANGERS, 27, rue Hoche	Chimie Analytique
	LAFARGUE	ANGERS, 67, rue du Bellay	Pharmacie Galénique
	MARTIN	ANGERS, 17, rue Hanneloup	Pathologie Chirurgicale
	MENARD	BECON - les - GRANITS (49)	Hygiène et Médecine Sociale
	NAULLEAU	ANGERS, 18, rue Rabelais	Clinique Chirurgicale A
	OURY	ANGERS, 66, rue Rabelais	Clinique Pneumo-Phtisiologique
	PERREAU	ANGERS, 19, rue Paul Bert	Clinique Médicale A
	REBEL	ANGERS, 74, rue du Bellay	Histologie
	RENIER	ANGERS, 19, rue La Fontaine	Clinique Rhumatologique
	ROUCHY	ANGERS, 1 place de Lorraine	Clinique Gynécologique et Obst.
	SIMARD	ANGERS, Résidence Anjou Bt B Rte des Ponts de Cé	Anatomie Pathologique

PROFESSEUR TITULAIRE à TITRE PERSONNEL

HOCQUET	BOUCHEMAINE, 5 Domaine de la Croisette	Parasitologie
---------	---	---------------



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545934_0012

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM	BONNIOT	74, av. du Cdt Ménard AVRILLE	Clin. Médicale B
	JOUBAUD	9, rue Proust ANGERS	Méd. Gén. et Expérimentale
	PARSY	35, avenue Jeanne d'Arc ANGERS	O.R.L
	PERTUS	La Cheneraie STE GEMMES SUR LOIRE	Urologie
	ROGNON	49, bd du Roi René ANGERS	Chirurgie Générale
	TADEI	18, avenue des Marronniers ERIGNE	Méd. Gén. et Cardiologie

AGREGES

MM	GOLDEWSKI	50, rue de Chateaudun PARIS 9°	Neurologie
	TESTARD	2, place André Leroy ANGERS	Pédiatrie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM	ALLAIN	6, avenue Pasteur ANGERS	Pharmacologie
	AUGEREAU	132, bd Montparnasse PARIS 14°	Pharmacodynamie
	BREGEON	28, bis rue de Brissac ANGERS	Rhumatologie
Mme	CAVELLAT	8, domaine de la Croisette BOUCHEMAINE	Anesthésie-Réanimation
MM	CAVELLAT	8, domaine de la Croisette BOUCHEMAINE	Anesthésie-Réanimation
	CARON	35, avenue Jeanne d'Arc ANGERS	Electroradiologie
	COULLAUD	25, rue d'Alsace ANGERS	Physiologie
	DESNOS	26, rue du Dr Guichard ANGERS	O.R.L
	EMILE	4, place de Lorraine ANGERS	Neurologie
	FRESNEAU	38, place Bichon ANGERS	Médecine Interne
	GIRAULT	41, rue de Belgique ANGERS	Biochimie Médicale
	GROSIEUX	50, bd du Roi René ANGERS	Gynécologie-Obstétrique
	HUREZ	16, esplanade du Val d'Or AVRILLE	Hématologie-Immunologie
	HUYGHES-		
	DESPOINTES	10, avenue Jean Lurçat AVRILLE	Biochimie Médicale
	LARGET-PIET	29, rue des Arênes ANGERS	Pédiatrie Génétique
	LARRA	18, rue de la Fontaine ANGERS	Histologie
	PILLET	18, rue Létenduère ANGERS	Anatomie
	PILLOT	307, route de Paris ANGERS	Bactériologie
	PLANE	39, avenue Jeanne d'Arc ANGERS	Chirurgie Générale
Milles	PRELOT	11, rue du Docteur Goujon PARIS 12°	Physiologie-Zoologie
	QUERO	90, avenue de Neuilly 92 NEUILLY/SEINE	Microbiologie
M	RIBERI	6, rue Bigot ANGERS	Médecine Interne
Mme	SCHNITZLER	2, rue Gay Lussac ANGERS	Dermatologie Vénéréologie

DELEGUES DANS LES FONCTIONS DE MAITRES DE CONFERENCES

MM	MARTIN FRERE	4, avenue Herbillon 94 ST MANDE	Chimie Générale et Minérale
	THUILLIER	6, place Winston Churchill 92 NEUILLY/SEINE	Chimie Biologique
	VALTON	6, allée des Bouvreuils, domaine de St François d'Assise 78 LA CELLE ST CLOUD	Médecine Légale
	WARTEL	Clinique du Domaine de Vontes 37 ESVRES	Psychiatrie

Par délibération en date du 28 Janvier 1966, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur PERREAU

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a **accueilli** dans son Service
avec bienveillance et nous a permis la
réalisation de ce travail.

Il nous fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre
profonde et respectueuse gratitude.

A mon Mari

A mes Enfants

A mes Parents

A la mémoire de mon Beau-Père

A ma Belle-Mère

A toute ma famille

A mes Amis

A N O S J U G E S

A notre Maître

Monsieur le Professeur DELAITRE

Professeur de Clinique Médicale Infantile

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous avons eu l'honneur d'être son externe.

Nous avons été profondément marquée par la qualité de son enseignement qu'il nous a toujours prodigué avec une bienveillante attention.

Nous lui exprimons notre respectueuse et fidèle reconnaissance.

A Monsieur le Professeur FRESSINAUD - MASDEFEIX

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux

Qu'il soit vivement remercié de nous avoir fait bénéficier au cours de notre externat, de la richesse de son enseignement.

Qu'il veuille bien agréer ici l'expression de notre respectueuse et profonde admiration.

A Monsieur le Professeur FRESNEAU

Maître de Conférence Agrégé

Médecin des Hôpitaux

Nous lui savons gré d'avoir accepté avec une bienveillante sympathie d'être notre juge.

Qu'il en soit profondément remercié.

A Nos MAITRES dans les Hôpitaux :

- Monsieur le Professeur DELAITRE
- Monsieur le Professeur FRESSINAUD - MASDEFÉIX
- Monsieur le Docteur VAUCLIN
- Monsieur le Docteur FOUGERAS - LAVERGNOLLE
- Monsieur le Professeur HERMANN
- Monsieur le Professeur MARTIN
- Monsieur le Professeur HY

Dont nous avons l'honneur d'être l'externe

En respectueux hommage

P L A N

	<u>Pages</u>
I N T R O D U C T I O N	1 à 3
CHAPITRE PREMIER : MATERIEL et TECHNIQUE	4 à 16
a) Matériel	6 à 12
b) Techniques d'analyse caryotypique	13 à 16
CHAPITRE DEUXIEME : OBSERVATIONS CLINIQUES et RESULTATS CARYOTYPIQUES	17 à 93
1/ Leucémies myéloïdes chroniques	18 à 38
2/ Leucémies myéloïdes chroniques en transformation aiguë	39 à 54
3/ Leucémies aiguës	55 à 78
4/ Hémopathies diverses	79 à 93
CHAPITRE TROISIEME : ANALYSE des RESULTATS - DISCUSSION	94 à 121
A - Les Leucémies myéloïdes chroniques ..	95 à 102
B - Les leucémies aiguës	103 à 113
C - Cas particuliers	114 à 116
D - Les gammopathies	117 à 121
CHAPITRE QUATRIEME : MECANIQUE CHROMOSOMIQUE	122 à 142
A) Evolution clonale	123 à 134
B) Mécanisme	134 à 136
C) Données générales	136 à 142
C O N C L U S I O N	143 à 146
B I B L I O G R A P H I E	I à XLVII



INTRODUCTION

Si dès 1890, Von HASEMANN se révélait être le pionnier de la cytogénétique humaine, si BOVERI en 1914 cherchait déjà les rapports entre les anomalies mitotiques et les processus malins, il fallut attendre 1956, avec TIJO et LEVAN, qui établirent à 46 le nombre exact de chromosomes chez l'homme, pour que la cytogénétique humaine prenne son véritable essor.

L'amélioration des techniques et l'acquisition de nouvelles, permirent, de découvrir la cause de syndromes restés inexpliqués (comme la trisomie 21 mise en évidence en 1959 par LEJEUNE), d'identifier de nouvelles entités (maladie du "cri du chat" par exemple), de reconsidérer le problème des aberrations chromosomiques au cours des hémopathies.

En 1958, FORD, JACOBS et LAJTHA furent les premiers à entreprendre l'analyse chromosomique des leucémies humaines. Jusqu'alors, les recherches effectuées dans ce domaine étaient surtout expérimentales et pratiquées sur les souris. Un grand pas fut fait par la découverte du chromosome Ph¹, en 1960, par NOWELL et HUNGERFORD, chez les malades atteints de leucémie myéloïde chronique. Pour la première fois, une anomalie bien déterminée, en l'occurrence la délétion partielle des bras longs d'un chromosome G, se rapportait à une affection maligne précise.

Depuis lors, de nombreux travaux s'orientèrent vers la recherche de "variant commun" au cours des autres hémopathies. Mais en fait une grande variété d'anomalies correspondent aux mêmes types

hématologiques. Cependant Madame Cristina CORTINAS de NAVA a pu mettre en évidence dans six cas d'anémie sidéroblastique idiopathique acquise, un chromosome F anormal, ayant une délétion partielle d'un bras ou un remaniement plus complexe.

D'autre part, dans la macroglobulinémie de Waldenström ont été signalés des chromosomes marqueurs dits chromosomes "W", semblant s'apparenter à des 2 exagérément longs. Il est pourtant difficile de parler dans ce cas de variant commun, car ces marqueurs sont souvent variables en taille et en structure, d'un malade à l'autre et chez un même sujet.

D'une façon générale la recherche des anomalies chromosomiques chez les patients présentant une hémopathie est délicate. En effet, la plupart des anomalies sont visibles au niveau de la moëlle, mais la culture de cette dernière se solde souvent par des échecs.

D'autre part, les anomalies constatées n'intéressent que quelques cellules. La thérapeutique peut modifier l'expression caryotypique du processus malin. L'envahissement des cultures par des cellules normales oblige à bloquer très tôt les mitoses.

Pour notre part, nous avons analysé au Laboratoire de Génétique du Centre Hospitalier d'ANGERS : 37 malades porteurs d'hémopathies. Ces études ont été effectuées à partir de méthodes convergentes : examen direct ou retardé de moëlle, culture de sang périphérique. Ces techniques, ainsi que la présentation des cas étudiés, font l'objet de notre premier chapitre.

Dans le second, nous exposons les observations cliniques et les résultats caryotypiques des sujets sélectionnés.

Une troisième partie a pour but de discuter nos résultats et de les comparer à ceux de la littérature.

Enfin, dans un dernier paragraphe, nous essaierons d'expliquer le mécanisme des phénomènes observés.

CHAPITRE PREMIER

MATERIEL ET TECHNIQUES

ABREVIATIONS employées au cours de ce travail

SEXE	{ F	Féminin
	{ M	Masculin
EXAMEN	{ M	Moëlle
	{ S	Sang
A		Adulte
Evolution		Temps écoulé entre le début de la maladie et l'étude génétique.
P. H. A.		Phytohémagglutinine
P. A. L.		Phosphatases alcalines leucocytaires
Ph ¹		Chromosome Philadelphie
L. M. C.		Leucose myéloïde chronique
L. M. A.		Leucose aiguë myéloblastique
W		Waldenström
PS 46		Mitose pseudo diploïde
46 + An. St.		Mitose à 46 avec une ou plusieurs anomalies de structure.

A - Le M A T E R I E L

=====

Nous avons eu l'occasion d'étudier 80 cas d'hémopathies parmi lesquels nous en avons sélectionné 37 qui peuvent se répartir ainsi :

- 11 leucémies myéloïdes chroniques
- 6 leucémies myéloïdes chroniques en transformation aiguë
- 12 leucoses aiguës
- 8 cas particuliers comprenant entre autre des lymphosarcomes et des gammopathies.

Les 11 leucémies myéloïdes chroniques comprennent 7 hommes et 4 femmes dont les âges varient de 23 à 71 ans. Cinq ont pu être étudiés avant tout traitement. Pour deux d'entre eux, nous n'avons pu obtenir de renseignements.

Nous avons classé à part, 6 leucémies myéloïdes chroniques en transformation aiguë pour lesquelles la recherche d'une évolution clonale constitue l'intérêt principal. Ces cas se composent de 4 hommes et 2 femmes âgés de 36 à 74 ans et tous vus sous traitement.

Parmi les leucoses aiguës, un enfant de 12 ans présentait une leucose aiguë lymphoblastique et a été vu avant tout traitement. Les 11 autres cas concernent des adultes de 38 à 82 ans, dont 5 hommes et 5 femmes et un enfant de 2 ans, parmi lesquels 8 furent examinés avant l'institution du traitement.

Nous étudierons également 3 cas de lymphosarcomes, deux myélomes, une macroglobulinémie et un cas, mal étiqueté hématologiquement, mais se distinguant sur le plan génétique par la perte systématique d'un chromosome Y.

Ces différents malades sont présentés dans les tableaux suivants :

LEUCEMIES MYELOÏDES CHRONIQUES

CAS	AGE	SEXE	TRAITEMENT		EXAMEN	EVOLUTION
			AVEC	SANS	M ou S	
BR ... Mi.	23	F		+	M	15 jours
SA ... Lu.	44	F		+	S	6 mois
PO ... Em.	38	M		?	S	3 mois
MA.... Gu.	A	M	?		S	?
NA ... Yv.	40	F	+		S	1 mois
DA ... Ro.	39	M	+		S	1 mois
BO ... Jo.	71	M	(	+	M	Début
			(+		M	10 mois
			(+		S	13 mois
BRE... Co.	38	F	+		M	11 mois
PA ... Lo.	50	M	(+		M	7 ans 10 mois
			(+		M	8 ans 10 mois
			(+		M	9 ans
GU ... Lu.	73	M		+	S	5 mois
DE ... Je.	44	M		+	M	3 mois
TOTAL 11						

LEUCEMIES MYELOIDES CHRONIQUES
en TRANSFORMATION AIGUE

CAS	AGE	SEXE	TRAITEMENT		EXAMEN M ou S	EVOLUTION
			AVEC	SANS		
LA ... Ly.	36	F	+		M	3 ans
BU ... Lé.	51	M	(+ (+		S S	9 ans 1/2 11 ans
PI ... H..	45	M	((+	+	S M	3 mois 26 mois
LE ... A.M.	74	F	((+ (+	+	S S S	2 ans 27 mois 3 ans 1/2
NE ... Ga	63	M	(+ (+		M M	5 ans 5 ans 1/2
SC ... Pi.	65	M	+		S	3 ans
TOTAL						
6						

LEUCEMIES AIGUËS

CAS	AGE	SEXE	TRAITEMENT	EXAMEN	Type HEMATOLOGIQUE	EVOLUTION
HA ... Ma.	82	F	-	M	Myéloblastique	3 semaines
MA ... M.J.	A	F	-	S	Myéloblastique	1 mois
MA ... Ma.	70	F	-	S	Paramyéloblastique	15 jours
DE ... Ge.	63	F	+	(M (S	Paramyéloblastique	18 mois
GA ... Y.	38	F	-	M	Promyélocytes	1 mois
RE... St.	60	M		M	Leucose subaiguë	
LE ... Eu.	64	M	+	(M (M	Leucose pauci leucoblastique	5 mois 11 mois
MA ... Em.	75	M	-	M	Leucose à plasmocytes	Début
LE ... Al.	A	M	- +	M S	Leucémie aiguë à hémocytoblastes	11 mois 1 an
GA ... Lo.	64	M	+	M	Transformation ai- guë d'une myélose proliférative	9 ans
GU ... F.	2	M	-	(M (S	Myéloblastique	Début
GO ... Ph.	12	M	-	(M (S	Lymphoblastique	1 mois
TOTAL 12						

AUTRES HEMOPATHIES						
CAS	AGE	SEXE	TRAITEMENT	Type d'HEMOPATHIE	EXAMEN	EVOLUTION
BO ... Em.	60	F	+	Lymphopathie ma- ligne	(M (M	5 ans ¹ /2 6 ans
VE ... Re.	72	M	-	Lympho ou réticulosarcome	M	Début
FO ... Ma.	30	M	-	Lymphosarcome	Ascite	6 mois
LA.... Lo.	49	M	+	Hémopathie aiguë	M	Début
DE ... Vi.	87	M	-		(M (S	
GI ... Mo.	70	M	+	Myélome	M	9 mois
MA ... Gi.	59	F	-	Myélome	M	Début
CHA.. A.	73	M.		W	(M (S	Début
TOTAL 8						

A côté des cas que nous relatons ici, nous avons examiné 6 malades porteurs de leucémie lymphoïde chronique chez lesquels aucune anomalie notable ne fut découverte. Parmi les gammopathies, en dehors des deux cas cités, 4 myélomes multiples type Ig G ne donnèrent aucun résultat intéressant. C'est le cas également de trois Waldenström. Deux splénomégalias myéloïdes avaient un caryotype normal.

Chez un malade présentant depuis dix ans une réaction myéloïde, le diagnostic de leucémie myéloïde fut écarté sur le résultat normal de plusieurs examens caryotypiques médullaires. L'évolution clinique de ce malade s'accorda parfaitement avec les données génétiques.

Chez certains malades, un diagnostic hématologique qui se révélait douteux a pu être confirmé grâce à l'étude caryotypique.

Par contre, chez d'autres, où les désordres de l'hématopoïèse sont probants, et parfaitement étiquetés, les résultats des examens chromosomiques ont été décevants.

B - TECHNIQUES d'ANALYSE CARYOTYPIQUE =====

Afin d'étudier les anomalies chromosomiques de cellules leucémiques, nous avons employé avec quelques variantes les techniques utilisées pour l'analyse des cellules non malignes. Le but de ces techniques est d'obtenir, grâce à l'emploi de colchicine, des images mitotiques au stade de métaphase. C'est à ce moment de la division cellulaire que les chromosomes prennent une individualité qui permet de les identifier.

L'emploi de phytohémagglutinine (mucopolysaccharide extrait du haricot) favorise in vitro la multiplication et la transformation blastique des lymphocytes. Le rôle reste discutable dans le cas de cellules leucémiques et nous pratiquons alors les cultures doubles avec et sans PHA. En général, les cellules malignes peuvent se multiplier spontanément in vitro, toutefois les lymphocytes leucémiques se reproduisent beaucoup plus difficilement et dans un délai plus long. Quant à la cinétique de prolifération, les cellules leucémiques se divisent plus tôt que les lymphocytes normaux, les mitoses apparaissant dès la 24ème heure avec un maximum au bout de 48 heures (exception faite pour les lymphocytes leucémiques).

Les techniques d'examen que nous avons utilisées comprennent :

- des cultures médullaires et sanguines à court terme
- des examens directs de moëlle.

1°) Les TECHNIQUES SANGUINES

Elles sont dérivées des techniques de Moorhead et de GROUCHY (1962). Quelques variantes sont cependant apportées par rapport à la microméthode sanguine :

- Le nombre de gouttes mises en culture par pot est proportionnel à la numération des globules blancs du sujet.
- La concentration de colchicine est 10 fois supérieure à la concentration classique et le contact a lieu pendant deux heures.
- Les cultures sont menées parallèlement avec et sans phytohémagglutinine.
- Le choc hypotonique est de 10 minutes en gardant le rapport 5/1 d'eau distillée-sérum. Cette solution hypotonique a pour but de gonfler surtout les noyaux cellulaires afin d'obtenir une dispersion des chromosomes.
- Nous rejoignons alors la méthode classique des caryotypes sanguins ; une première fixation dans le carnoy est suivie d'une deuxième dans un mélange alcool éthylique - acide acétique (dans les proportions 3 pour 1).

Les cellules sont ensuite dispersées sur lames glacées puis hydrolysées par l'acide chlorhydrique normal à 60° pendant 7 minutes. Elles sont lavées puis colorées au bleu de UNNA ou au Giemsa.

- Les cultures sont bloquées aux termes de 24 et 48 heures. Au-delà de ce temps, les cellules normales se développent au détriment des cellules pathologiques.

Cette méthode sanguine présente un intérêt dans le cas de leucémies myéloïdes si le taux de globules blancs est supérieur à 10 000 et dans les leucoses aiguës en période de poussées.

2°) Les TECHNIQUES MEDULLAIRES

Nous avons employé :

- a) deux méthodes différentes d'étude directe
- b) des études retardées à 24 et 48 heures.

a/ Etude directe

Celle-ci permet pratiquement l'observation des mitoses in vivo. La première méthode se réalise suivant la technique de Madame CORTINAS de NAVA.

.. Dans un tube à centrifuger de 30 ml sont associés :

- . 10 ml de TC 199
- . 1,5 ml de colchicine à 0,4
- . 0,5 ml d'héparine
- et . 0,5 ml de moëlle

Pour notre part, nous ajoutons 2 ml de sérum AB, une goutte de PHA et nous laissons au contact de la colchicine pendant une heure dans une étuve à 37°.

.. Une technique simplifiée donne également de très bons résultats. Elle consiste à mettre dans un pot de culture type Lejeune, 8 cc de sérum physiologique et 0,5 cc de colchicine à 0,4. Dans ce milieu sont ajoutés 0,3 à 0,5 cc de moëlle. Cette culture est alors placée pendant une heure à 30 cm d'une lampe de 100 watts.

Après cette première étape, quelle que soit la méthode utilisée, nous poursuivons la culture suivant la technique de micro-méthode sanguine avec quelques modifications, surtout quant aux durées de manipulation.

- Les temps de centrifugation sont de 10 minutes à 800 tours/mi-
nute
- la solution hypotonique est en contact 10 minutes.
- la fixation dans le carnoy d'une demi-heure, et celle dans l'acide acétique d'environ 3/4 d'heure.

b/ Méthode retardée

0,5 ml de moëlle est placé dans un tube à centrifuger de 30 ml contenant 10 ml de TC 199 et 0,5 ml d'héparine.

A partir de cette solution mère est effectuée, à la cellule de Malassez, une numération des globules blancs, colorés au Marciano. En effet la mise en culture définitive dépend de la leucocytose au moment de l'examen. La concentration terminale étant ajustée à $5 \cdot 10^5$ cellules par millilitre.

Cette mise en culture finale s'effectue dans les pots type "Lejeune" contenant du Tc 199, du sérum AB et de la solution mère. Ces trois constituants étant en proportion variable suivant la numération, mais de façon à toujours avoir un total de 8 cc par pot. La moitié de ceux-ci reçoit une goutte de phytohémagglutinine.

Les blocages sont faits au bout de 24 et 48 heures.

Que les mitoses soient obtenues à partir du sang ou de la moëlle, elles sont ensuite étudiées au microscope et photographiées. Les chromosomes sont alors découpés en vue de leur classification et appariement, suivant le système de nomenclature fixé à Denver en 1960 et à Chicago en 1966. D'après cette nomenclature les autosomes sont classés d'après la position de leur centromère et leur taille ; ils sont numérotés de 1 à 22. Les chromosomes sexuels , ou gonosomes , sont désignés par les lettres X et Y.

CHAPITRE DEUXIEME

OBSERVATIONS CLINIQUES ET RESULTATS CARYOTYPIQUES

LEUCEMIES MYELOÏDES CHRONIQUES

.....
O B S E R V A T I O N n° 1 : Madame BR. ... Mi .. âgée de 23 ans est
..... hospitalisée au mois de Décembre 1970 dans
le service de Clinique Médicale A de Monsieur le Professeur PERREAU, que
nous remercions de nous avoir confié sa malade.

C'est à l'occasion d'un examen systématique, la malade étant
donneuse de sang, que les anomalies hématologiques suivantes sont mises en
évidence.

Globules rouges	3 390 000		
Globules blancs	135 000		
Plaquettes	450 000		
Myéloblastes	3 %		
Polynucléaires	neutrophiles	éosinophiles	basophiles
	4 %	3 %	4 %
Lymphocytes	monocytes	myélocytes	1 %
4 %	4 %	myélocytes neutrophiles	24 %
		métamyélocytes	13 %

L'examen clinique met en évidence une splénomégalie discrète
sans hépatomégalie.

Le myélogramme montre une moëlle très riche avec une hyper-
plasie de la série granuleuse.

Le score des phosphatases alcalines leucocytaires est de 17
(dose normale 20 à 100).

Le diagnostic de leucémie myéloïde chronique est alors posé.
La malade est mise à un traitement de busulfan, elle reçoit au total 90
comprimés, le traitement est arrêté le 29 Janvier 1971. La rémission est
constatée au début du mois de Février.

Les examens caryotypiques ont été réalisés au mois de Décembre
1970 à partir d'une culture de cellules médullaires. Le milieu de culture a
reçu de la phytohémagglutinine. Les résultats des examens sont groupés
dans le tableau suivant.

NOMBRE DE CELLULES	NOMBRE DE CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES OU REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
4	46		
3	46	Ph ¹	G
7			

.....
O B S E R V A T I O N n° 2 : Madame SA. ... Lu .. âgée de 44 ans est
..... hospitalisée au mois de Mai 1970 dans le
service de Clinique Médical A de Monsieur le Professeur PERREAU pour une
splénomégalie.

Depuis six mois cette malade présentait des épisodes fébriles avec amaigrissement et asthénie. Elle se plaignait d'une douleur de l'hypochondre gauche.

Hémogramme

Globules rouges	3 800 000		
Globules blancs	176 000		
Polynucléaires neutrophiles	43 %		
Lymphocytes	monocytes	myélocytes neutrophiles	15 %
4 %	2 %	myélocytes éosinophiles	4 %
		métamyélocytes neutrophiles	27 %
		métamyélocytes éosinophiles	1 %
Erythroblastes	4 %		

Myélogramme

La moëlle est très hyperplasique, le pourcentage est très modifié en faveur de la lignée granulocytaire.

Le diagnostic porté est celui d'une leucémie myéloïde chronique.

L'examen caryotypique est réalisé avant tout traitement sur le sang avec phytohéماغglutinine. Les résultats sont groupés dans le tableau suivant.

NOMBRE DE CELLULES	NOMBRE DE CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES OU REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
7	46		
3	46	Ph ¹	G
10			

La malade reçoit un traitement de busulfan.

.....
OBSERVATION n° 3 : Monsieur PO. ... Em .. né en 1930, est
..... adressé au mois de Septembre 1968 dans le
service de Clinique Médicale A de Monsieur le Professeur PERREAU par le
Docteur SOURICE du Lion d'Angers pour hémopathie.

Depuis le mois de Juin 1968, il se plaignait d'une asthénie avec anorexie et dyspnée d'effort.

L'hémogramme pratiqué donne les résultats suivants :

Globules rouges	4 190 000		
Globules blancs	171 940		
Polynucléaires	Neutrophiles	Eosinophiles	Basophiles
	54,5	1	0,5
Lymphocytes	Monocytes	Promyélocytes neutrophiles	1
5	14	Myélocytes neutrophiles	11
		Métamyélocytes neutrophiles	13

Lors de son hospitalisation est mise en évidence une splénomégalie sans hépatomégalie.

Il existe d'autre part, des adénopathies sous maxillaires gauches. Le malade est mis à un traitement de busulfan à doses de 3 puis de 2 comprimés par jour. Un traitement d'entretien de 2 comprimés par semaine est alors institué.

Les examens caryotypiques sont pratiqués en Septembre 1968, le malade ne s'étant pas présenté ultérieurement pour d'autres examens.

La culture a été réalisée à partir du sang après 24 et 48 heures de culture sous Phytohéماغگلutinine. Les résultats sont groupés dans le tableau suivant.

NOMBRE DE CELLULES	NOMBRE DE CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES OU REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
15	46		
3	46	Ph ¹	G
1	92	Ph ¹	
19			

.....
OBSERVATION n° 4 : Monsieur MA. ... Gu .. nous est adressé en
.....
Janvier 1970 par le Docteur MERCIER, du Centre hospitalier de SAINT-NAZAIRE, que nous remercions d'avoir bien voulu nous confier les prélèvements sanguins en vue d'études caryotypiques.

Son histoire clinique ne nous est pas entièrement connue. Nous savons cependant que ce malade avait été hospitalisé, dans le Service de Médecine Générale A du Centre Hospitalier de SAINT-NAZAIRE, à la suite d'une fièvre prolongée et inexplicable au cours de laquelle s'étaient révélé-

lés une anémie importante avec des signes tensionnels et un petit méloena

L'examen clinique avait retrouvé une splénomégalie indolore débordant de trois travers de doigts le rebord costal, sans hépatomégalie ni adénopathie.

Le myélogramme a donné les résultats suivants :

Myéloblastes	1,5		
Promyélocytes	2		
Myélocytes	Neutrophiles	Eosinophiles	
	3,5	2,5	
Métamyélocytes	7,5	2,5	
Polynucléaires	42	9	
Proérythroblastes	1,5		
Erythroblastes	Basophiles	Polychromatophiles	Acidophiles
	1,5	2	1,5
Lymphocytes	Monocytes	Cellules atypiques	
13	2	7	
Mégacaryocytes	: présence normale.		

Une biopsie osseuse interprétée par le Docteur LEROUX de NANTES avait montré que la biopsie intéressait un os en voie de décalcification fait de travées graciles microfracturées. " ... Ces travées délimitent entre elles des espaces médullaires plus ou moins étirés et déchiquetés .

La moëlle est hématopoïétique, très riche, hyperplasique et polymorphe. L'étude à l'immersion de ces tissus montre qu'ils présentent de très nombreux mégacaryocytes à différents stades de maturation, une série granulocytaire abondante avec beaucoup de myélocytes et métamyélocytes à granulations éosinophiles et un petit nombre d'éléments à noyau volumineux et fine chromatine réticulée dont il n'est pas possible de préciser la nature exacte : il peut s'agir de cellules jeunes, peut-être blastiques .."

Le diagnostic le plus probable paraissait être celui d'une leucémie myéloïde, c'est dans l'intention de confirmer ce diagnostic qu'un prélèvement de sang nous est adressé. Il ne nous a pas été possible de savoir si le malade avait reçu un traitement avant l'examen.

Les cellules sont cultivées pendant 48 heures dans un milieu contenant de la Phytohémagglutinine.

Les résultats sont groupés dans le tableau suivant :

NOMBRE DE CELLULES	NOMBRE DE CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES OU REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
15	46	Ph ¹	G
7	46		
1	45		
1	43		G
1	45		G
Une endomitose			
Une tétraploïdie avec deux chromosomes Philadelphie			

CONCLUSION :

Le diagnostic de leucémie myéloïde chronique a été confirmé par la découverte d'un chromosome Philadelphie dans le sang sans autre anomalie de nombre ou de structure associée.

.....
O B S E R V A T I O N n° 5 : Madame NA. ... Yv ..âgée de 40 ans est hos-
.....pitalisée au mois de Décembre 1969 dans le
service de Monsieur le Docteur BONHOMME du Centre Hospitalier Régional
d'ANGERS, que nous remercions de nous avoir confié sa malade.

C'est une leucémie myéloïde connue depuis le mois de Janvier 1969. Il existe une splénomégalie sans hépatomégalie ni adénopathie.

Une numération globulaire pratiquée le 28 Février 1969 donne les résultats suivants :

Globules rouges	3 940 000		
Valeur globulaire	0,95		
Hématocrite	38 %		
Plaquettes	440 000		
Leucocytes	136 000		
Polynucléaires	Neutrophiles	Eosinophiles	
	69	1	
Lymphocytes	Monocytes	Métamyélocytes neutrophiles	7
3	1	Promyélocytes	2
		Myélocytes	16
Myéloblastes	1		

La malade a suivi un traitement par busulfan du mois de Janvier 1969 au mois de Juin 1969. Au mois de Juillet 1969, elle présentait des petites gingivorragies et des ecchymoses. La numération des plaquettes était alors à 68 000 et les leucocytes à 2 840.

Les examens génétiques sont pratiqués en Février 1969 à partir d'une culture de sang réalisée pendant 48 heures. Le milieu a reçu de la Phytohéماغglutinine. Les résultats sont groupés dans le tableau suivant.

NOMBRE DE CELLULES	NOMBRE DE CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES OU REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
8	46	Ph ¹	G
3	46		
1	45		
12			

.....
O B S E R V A T I O N n° 6 : Monsieur DA. ... Ro .. né le 7 Juin 1931,
..... nous est envoyé au mois d'Août 1970 par le
Docteur LEVEQUE que nous remercions d'avoir bien voulu nous demander l'é-
tude génétique.

Le diagnostic de leucémie myéloïde avait été posé un mois plus tôt devant la découverte d'une splénomégalie avec asthénie. La numé-
ration globulaire et la formule sanguine donnaient les résultats suivants :

Globules rouges	3 700 000		
Globules blancs	170 000		
Polynucléaires	Neutrophiles	Eosinophiles	Basophiles
	59	1	1
Mononucléaires			
9			
Lymphocytes	Monocytes	Myélocytes neutrophiles	10
10	1	Myélocytes éosinophiles	2
Myéloblastes	Normoblastes		
6	1		

C'est à cette époque que nous mettons en évidence un chro-
mosome Philadelphie dans le sang. Le malade suivait alors un traitement de
busulfen.

Nous le revoyons au mois de Décembre 1970 pour une aplasie
thérapeutique. Il présentait alors des épistaxis à répétition et une hyper-
thermie à 40°. A l'examen des taches purpuriques étaient visibles sur
l'abdomen et les membres. Il n'existait ni hépatomégalie ni splénomégalie.

La numération formule à cette date montrait :

Globules rouges	1 220 000	
Globules blancs	800	
Plaquettes	25 000	
Polynécléaires neutrophiles	14,5	
Cellules leucosiques	3	
Lymphocytes	Monocytes	Myélocytes
80,5	1	1

La moëlle était désertique.

Le malade décède au mois de Février 1971. Une mise en culture en vue d'établir un caryotype médullaire s'est soldée par un échec.

L'étude caryotypique a été réalisée au mois d'Août 1970, à partir d'une culture de cellules sanguines. Le milieu contenait de la Phytohémagglutinine.

Les résultats des examens caryotypiques sont groupés dans le tableau suivant :

NOMBRE DE CELLULES	NOMBRE DE CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES OU REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
10	46		
6	46	Ph ¹	G

oooooooooooooooo

.....
O B S E R V A T I O N n° 7 : Monsieur BO. ... Jo .. âgé de 71 ans, est
..... hospitalisé au mois de Janvier 1970 dans le
service de Clinique Médicale A de Monsieur le Professeur PERREAU pour une
aplasie et une paralysie faciale apparue au décours d'un état infectieux.

C'est à cette occasion que fut découverte une splénomégalie ferme, douloureuse et régulière descendant jusqu'à l'ombilic sans adéno-pathie ni hépatomégalie.

La numération formule était la suivante :

Globules rouges	4 830 000		
Globules blancs	128 800		
Plaquettes	720 000		
Cellules souches	2		
Polynucléaires neutrophiles	54		
Lymphocytes	Monocytes	Promyélocytes	1
3	3	Myélocytes neutrophiles	22
		Métamyélocytes	15

Myélogramme

Myéloblastes	3		
Polynucléaires	Neutrophiles	Eosinophiles	Basophiles
	37,25	2	7,5
Lymphocytes	Plasmocytes	Promyélocytes	2,5
1,5	0,25	Myélocytes	23
		Métamyélocytes neutrophiles	17,5
		Métamyélocytes éosinophiles	1
		Myélocytes éosinophiles	3
Erythroblastes	Basophiles	Polychromatophiles	Acidophiles
	0,25	0,25	1

Le diagnostic de leucémie myéloïde chronique est alors porté.

Un caryotype pratiqué à cette date met en évidence un chromosome Philadelphie. Cet examen est fait avant tout début de traitement.

Le taux des Phosphatases alcalines leucocytaires est de 16.

Le malade est mis à un traitement de busulfan 3 comprimés par jour. Au mois d'avril 1970, il n'existe ni splénomégalie ni hépatomégalie. Le traitement reçu était composé de busulfan : 3 comprimés par jour du 5 janvier 1970 au 31 mars 1970. Malgré les prescriptions médicales du 20 avril 1970, le traitement par busulfan est continué les mois suivants.

Le malade est hospitalisé au mois de Juillet 1970 pour thrombopénie et leucopénie.

Globules rouges	3 950 000
Globules blancs	2 700
Plaquettes	30 000

Le malade est alors mis à un traitement de corticoïdes.

Nous le revoyons au mois d'Octobre 1970 alors qu'il est à nouveau hospitalisé pour une pneumopathie de la base droite. C'est à cette date que sont pratiquées les cultures médullaires de 24 à 48 heures.

La numération formule est alors :

Globules rouges	2 830 000
Globules blancs	9 200
Plaquettes	85 000
Cellules souches	0,5
Métamyélocytes	8
Myélocytes neutrophiles	15,5
Polynucléaires neutrophiles	72
Lymphocytes	4

Il n'existe ni hépatomégalie ni splénomégalie mais un purpura ecchymotique.

Au mois de Février 1971, le malade présente une poussée d'hyperleucocytose à 33 000, le traitement par busulfan est repris à dose de 3 comprimés par jour.

Un nouveau caryotype sanguin est pratiqué à cette date. Les résultats des examens caryotypiques sont groupés dans le tableau suivant :

DATE de L'EXAMEN	NOMBRE de CELLULES	NOMBRE de CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMÉRIQUES ou REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
JANVIER 1970 <u>MOELLE</u>	6 8	46 46	Ph ¹	G
12 OCTOBRE 1970 <u>MOELLE</u>	7 2 1 1	46 46 48 47	Ph ¹ Ph ¹ ,E,D Ph ¹ ,F	G G G
TOTAL :	25			

OBSERVATION n° 8 :

Madame BRE ... Co. âgée de 38 ans nous est confiée par Monsieur le Professeur FRESSINAUD, Chef de Service de la Clinique Médicale B du Centre Hospitalier Universitaire d'ANGERS. Nous le remercions d'avoir bien voulu nous demander d'étudier sa malade sous l'angle génétique.

Elle est hospitalisée au mois de Mai 1969 pour une anémie ayant entraîné une perte de connaissance. Il existe chez cette malade depuis quelques semaines une asthénie et un amaigrissement. L'examen clinique met en évidence une splénomégalie sans hépatomégalie ni adénopathie.

Les examens hématologiques donnent les résultats suivants :

HEMOGRAMME

Globules rouges	3 580 000		
Globules blancs	204 500		
Plaquettes	1 300 000		
Hémoglobine	10,4 g		
Hématocrite	34		
Polynucléaires	Neutrophiles	Eosinophiles	Basophiles
	55	4	2
Lymphocytes	Monocytes	Métamyélocytes	4
10	4	Promyélocytes	6
		Myélocytes	9
		Myélocytes éosinophiles	3
		Myéloblastes	3

MYELOGRAMME

Son étude met en évidence une hyperplasie considérable de tous les éléments de la lignée myéloïde, parmi lesquels il faut signaler une éosinophilie et une basocytose importante. Les mégacaryocytes sont extrêmement nombreux.

Le 7 mai 1969, la malade est mise à un traitement de busulfan jusqu'en Juin 1969. Nous la revoyons au mois d'Avril 1970, elle est cliniquement et hématologiquement en rémission.

Globules rouges	4 050 000
Globules blancs	5 000
Plaquettes	245 000
Polynucléaires neutrophiles	70,5
Lymphocytes	Monocytes
21	6

C'est à cette date que nous réalisons les cultures médullaires de 24 heures avec Phytohémagglutinine. Les résultats sont groupés dans le tableau suivant.

NOMBRE DE CELLULES	NOMBRE DE CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES OU REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
9	46	Ph ¹	G
3	45	Ph ¹	G,C
1	45	Ph ¹	G,D
13			

CONCLUSION

Cette malade présente une leucémie myéloïde chronique, les examens pratiqués sur la moëlle mettent en évidence un chromosome Philadelphie.

Il n'existe pas d'anomalie de structure associée, seule la perte d'un chromosome C dans 3 cellules a été mise en évidence.

.....
O B S E R V A T I O N n° 9 : L'histoire de Monsieur PA. ... Lo.. hospitalisé
..... régulièrement dans le service de Clinique Médi-
cale B de Monsieur le Professeur FRESSINAUD débute au mois de Janvier 1962,
date à laquelle il est hospitalisé pour une adénopathie cervicale gauche dou-
loureuse qui évolue depuis 3 mois.

L'étiologie de cette adénopathie est recherchée. Une cuti réaction est phlycténulaire. La ponction du ganglion retire un pus riche en en leucocytes à prédominance de polynucléaires neutrophiles sans B.K. De nouveaux ganglions cervicaux douloureux apparaissent.

L'hémogramme et le myélogramme ont montré une forte réaction myéloïde.

Le foie et la rate sont normaux. On concluait alors à une réaction myéloïde au cours de l'évolution d'une tuberculose ganglionnaire non bactériologiquement confirmée. Un traitement anti-bacillaire est alors institué. Cet homme est régulièrement suivi pour contrôle clinique et hématologique. Son tableau clinique se résume à une asthénie et une persistance de ganglions sous maxillaires.

Numération formule

Hématies	4 650 000		
Leucocytes	32 000		
Hémoglobine	96 %		
Valeur globulaire	1,03		
Polynucléaires neutrophiles	65 %		
Lymphocytes	Monocytes	Métamyélocytes	3 %
9 %	6 %	Myélocytes	7 %
		Promyélocytes	4 %
Myéloblastes	6 %		
Plaquettes	80 000		

Myélogramme

Cellules souches	3,25		
Polynucléaires	Neutrophiles	Eosinophiles	
	27,5	1,35	
Lymphocytes	Plasmocytes	Myélocytes neutrophiles	32
1,5	0,25	Myélocytes éosinophiles	1
		Promyélocytes	2,5
		Métamyélocytes	19,25
Proérythroblastes	0,25		
Erythroblastes	Basophiles	Polychromatophiles	Acidophiles
	1,25	4,5	5,5

Au cours de l'évolution apparaît une splénomégalie douloureuse.
Les traitements suivis sont les suivants :

- Du mois de Janvier 1962 au mois de Janvier 1964, un traitement antituberculeux est pratiqué.
- Au début de l'année 1964, un traitement par busulfan continu tout d'abord puis discontinu est prescrit du mois de Janvier 1965 au mois d'Août 1968.

Le malade est suivi régulièrement dans le service Clinique Médicale B et nous le voyons à 3 reprises en Génétique : en novembre 1969, en novembre 1970 et en janvier 1971.

- 1°) - Au mois de Novembre 1969, le chromosome Philadelphie est mis en évidence dans la moëlle.
- 2°) - Au mois de Novembre 1970, une étude chromosomique est pratiquée sur le sang, il confirme le diagnostic de leucémie myéloïde en mettant en évidence le chromosome Philadelphie.
- 3°) - Au mois de Janvier 1971, la culture de moëlle confirme ce diagnostic.

Les résultats sont groupés dans le tableau suivant :

DATE	NOMBRE DE CELLULES	NOMBRE DE CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES OU REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
NOVEMBRE 1969	8	46		
<u>MOELLE</u>	4	46	Ph ¹	G
1970	15	46		
<u>SANG</u>	6	46	Ph ¹	G
	1	45	Ph ¹	G,C
	1	44	Ph ¹	G,C
JANVIER 1971	2	46		
<u>MOELLE</u>	2	46	Ph ¹	G
TOTAL	39			

.....
O B S E R V A T I O N n° 10 : Monsieur GU. ... Lu .. âgé de 73ans nous
..... fut adressé par le Docteur THUAU que nous
remercions de nous avoir confié son malade.

Cet ancien pépiniériste n'avait rien de particulier dans son passé, si ce n'est qu'il fut en contact permanent avec des insecticides et divers produits destinés au traitement des arbres. Depuis une dizaine d'années il souffrait de rhumatismes.

En Mars 1970 alors que cet homme consulte son médecin pour un état grippal avec vomissements, l'examen révèle une splénomégalie. Il refuse alors de se soumettre au bilan qui lui est conseillé.

Les mois suivants son état s'aggrave, l'amaigrissement est rapide, avec asthénie et anorexie.

Il est mis en observation en Juillet 1970, date à laquelle nous sommes amenés à l'examiner. L'examen caryotypique à partir du sang périphérique permet de mettre en évidence la présence d' 1 chromosome Philadelphie dans 3 cellules.

L'examen hématologique donnait les résultats suivants :

Globules rouges	2 100 000			
Globules blancs	450 000 avec polynucléaires			
		neutrophiles	éosinophiles	basophiles
		40	5	4
Lymphocytes		métamyélocytes neutrophiles		
1		26		
Myéloblastes				
2				

Le myélogramme confirmait le diagnostic de leucémie myéloïde chronique avec un frottis médullaire extrêmement dense caractérisé par une hyperplasie des éléments de la lignée granuleuse et particulièrement des myélocytes.

Un traitement de busulfan est alors institué. L'état du malade s'améliore jusqu'à la fin Février 1971. Une aplasie médullaire traitée par transfusions oblige alors une nouvelle hospitalisation.

.....
O B S E R V A T I O N n° 11 : Monsieur DE. ... Je ..., 44 ans fut examiné
..... en Septembre 1969 dans le Service de Clinique
Médicale A.

- En 1956 était apparue une épilepsie temporale qui fut rapportée à une lésion intra-cérébrale d'une neuro-fibromatose de Recklinghausen. Aucun signe d'hémopathie ne fut alors signalé.

- En Mai 1969, ce malade subit une splénectomie pour une rate pesant 2 kilos. L'examen histologique conclut à une splénomégalie fibro-congestive d'aspect bantien avec une importante pérисplénite et infarctus.

Avant l'intervention, la numération montrait 4 900 000 globules rouges et 13 700 globules blancs.

- En Juin 1969, un nouvel examen sanguin révèle :

Globules rouges : 4 000 000 - Globules Blancs : 32 000
Plaquettes : 3 900 000

et en Septembre est pratiquée une ponction sternale pour médullogramme et étude caryotypique. Un chromosome Philadelphie est mis en évidence dans une moëlle pratiquement normale.

Myélogramme en Septembre 1969.

Cellules réticulaires	0,5	Basophiles	1,75
Myéloblastes	3,75	Proérythroblastes	0,25
Promyélocytes	1,25	Erythroblastes basophiles	1,5
Myélocytes	15	" polychromatophiles	7
Métamyélocytes	21,5	" acidophiles	12,25
Polynucléaires neutrophiles	28,5		
Myélocytes éosinophiles	0,5	Lymphocytes	2
Métamyélocytes éosinophiles	0,5	Plasmocytes	0,5
Polynucléaires éosinophiles	1,75	Monocytes	1,5
		Granuleux / érythroblastes	3,5

La numération à cette même date montrait :

Globules rouges 4 800 000

Globules blancs 24 800 dont 57 polynucléaires neutrophiles, 10 éosinophiles, 6 basophiles, 18 lymphocytes et 8 monocytes

Plaquettes 3 560 000

En Octobre 1969, sont connus les résultats des examens histologiques pratiqués à Paris sur la rate. Ils concluent à des lésions de métaplasie myéloïde modérée avec confirmation du diagnostic du myélome proliférative.

Nous n'avons pu revoir le malade mais nous savons qu'il est traité pour L.M.C.

NOMBRE DE CELLULES	NOMBRE DE CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES OU REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
12	46		
1	62	Ph ¹	G
3	46	Ph ¹	G
16			

LEUCEMIES MYELOÏDES CHRONIQUES
EN TRANSFORMATION AIGUË

Photo 1 - Mitose dispersée et caryotype comportant un chromosome Ph¹.
Leucémie myéloïde chronique
sexe masculin (cas n° 4)

Photo 2 - Caryotype organisé d'une cellule comportant une duplication du chromosome Ph¹ et un C surnuméraire.
Leucémie myéloïde chronique en transformation aiguë.
Sexe masculin (cas n° 16)

Photos 3 et 4 - Mitose dispersée et caryotype organisé d'une tétraploïdie comportant deux chromosomes Philadelphie.
(cas n° 4)

.....
O B S E R V A T I O N n° 12 : Madame LA. ... Ly .. âgée de 36 ans, hospi-
..... talisée au Centre Anticancéreux d'ANGERS
nous est adressée au mois d'Avril par le Docteur CHEGUILLAUME. Nous le remercions d'avoir bien voulu nous envoyer sa malade.

Depuis Décembre 1967, elle se plaignait d'une asthénie avec pyurie. Dès cette époque, une splénomégalie avait été mise en évidence. Il n'existait ni adénopathies, ni hépatomégalie.

Les examens hématologiques donnaient les résultats suivants :

hémogramme

Globules rouges	3 160 000		
Globules blancs	28 400		
Valeur globulaire	1,02		
Polynucléaires	neutrophiles	éosinophiles	basophiles
	42	2	12
Lymphocytes	monocytes	myéloblastes	4
8	4	promyélocytes	8
		myélocytes	7
		myélocytes éosinophiles	2
		métamyélocytes éosinophiles	7
Erythroblastes	basophiles	polychromatophiles	acidophiles
	1	2	1

La moëlle est riche, mettant en évidence une hyperplasie de la lignée médullaire. Le diagnostic de leucémie myéloïde est alors posé.

La scintigraphie splénique montre une fixation homogène.

La malade a subi des séances de Cobaltothérapie splénique.

En septembre 1968, elle est mise à un traitement de busulfan jusqu'en mars 1969. C'est à cette époque qu'apparaissent des myéloblastes dans le sang. La malade est alors amaigrie, hyperthermique. Elle se plaint

de douleurs lombaires. Le 27 Mai 1970, elle est mise à un traitement d'Hydréa (1 comprimé par jour) associé à une corticothérapie.

Son hémogramme montre :

Globules rouges	2 200 000	
Globules blancs	7 400	
Plaquettes	30 000	
Polynucléaires	neutrophiles	basophiles
	14	11
Lymphocytes	cellules souches	17
9	promyélocytes	6
	myélocytes neutrophiles	29
	myélocytes éosinophiles	5
	métamyélocytes	18

C'est alors que l'on nous demande de réaliser une étude chromosomique chez cette malade.

L'étude est pratiquée sur la moëlle après 48 heures de culture, les cellules ayant été stimulées par la Phytohéماغglutinine.

Les résultats sont groupés dans le tableau suivant :

NOMBRE DE CELLULES	NOMBRE DE CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMÉRAIRES OU REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
8	46		
5	46	Ph ¹	G
2	47	Ph ¹ , C	G
1	45	dicentrique	C, C
2	48	D ⁺ , D ⁺	
1	46	G, iso 17	D, E
1	47	D	
1	46	dicentrique + endoréduplica- tion d'un B	C
21			

EN CONCLUSION

Il s'agit d'une leucémie myéloïde chronique en transformation dans laquelle nous avons mis en évidence 3 types d'anomalies :

- 1°) - Un chromosome Philadelphie
- 2°) - L'acquisition de chromosome C et d'un chromosome iso 17 signant la transformation aiguë
- 3°) - Des anomalies probablement dues à la radiothérapie : cassures chromosomiques, chromosomes dicentriques.

.....
O B S E R V A T I O N n° 13 : Monsieur BU. ... LÉ .. né en 1919, est
..... hospitalisé pour la première fois en Août
1959 dans le Service de Clinique Médicale A du Centre hospitalier d'ANGERS.
Nous remercions Monsieur le Professeur PERREAU d'avoir bien voulu nous
confier son malade.

Son histoire est la suivante :

Depuis 1958, le malade souffrait d'une douleur de la région dorso-lombaire tenace, non calmée par la position couchée. L'interrogatoire et l'examen à cette date n'apportent aucune élément positif, seules des tomo graphies de la colonne dorso-lombaire montrent une ostéophytose marquée au niveau de D 10 - D 11.

En 1960, les douleurs persistent, une numération formule systématique donne les résultats suivants :

Hématies	3 790 000			
Leucocytes	24 000			
Hémoglobine	7 g			
Polynucléaires	neutrophiles	éosinophiles	basophiles	

Lymphocytes	monocytes	myélocytes neutrophiles	12
10	3	métamyélocytes	5

Le myélogramme met en évidence une prolifération des éléments de la lignée granulocytaire, particulièrement des myélocytes qui représentent la moitié du pourcentage. A cette date, il n'existe ni splénomégalie, ni gros foie.

Le malade est mis à un traitement de busulfan. On note au cours de ce traitement une tendance hémorragique avec épistaxis à un eczéma au niveau des mains.

De 1961 à 1968, le malade est suivi régulièrement. Le traitement par busulfan est arrêté en août 1963.

Il est à nouveau hospitalisé au mois d'Avril 1968 pour une petite anémie associée à une hypoplaquettose nécessitant quelques transfusions.

En Novembre 1968, le busulfan est remplacé par l'hydroxyurée à raison de 3 gélules de 500 mg par jour.

A cette date il existe :

Globules rouges	3 850 000
Globules blancs	40 600
Plaquettes	20 000
Cellules souches	10

Le malade subi un traitement de transfusion associé à une corticothérapie et hydroxyurée.

Au mois de Janvier 1970, les signes cliniques et hématologiques confirment la transformation aiguë. La température est à 39 °. Des ecchymoses apparaissent. L'anorexie s'accompagne de vomissements. Le foie et la rate débordent le rebord costal. La palpation de l'abdomen éveille une douleur diffuse.

L'héogramme donne les résultats suivants :

Hématies	2 460 000		
Leucocytes	7 400		
Plaquettes	22 000		
Polynucléaires	neutrophiles	basophiles	
	40	3,5	
Lymphocytes	monocytes	cellules souches	37,5
8	5,5	promyélocytes	1
		myélocytes neutrophiliels	2,5
		myélocytes éosinophiles	0,5
		métamyélocytes	1,5

Les examens génétiques ont été réalisés en Septembre 1969 d'une part, et plus récemment en Janvier 1971. Ces deux examens ont été pratiqués à partir du sang sous phytohémagglutinine.

Les résultats sont groupés dans le tableau suivant :

DATE DE L'EXAMEN	NOMBRE DE CELLULES	NOMBRE DE CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMÉRAIRES OU RÉMANIÉS	CHROMOSOMES MANQUANTS
SEPTEMBRE 1969 <u>SANG</u>	4 9	46 46	Ph ¹	G
JANVIER 1971 <u>SANG</u>	14 3 15	47 48 46	Ph ¹ ,C Ph ¹ ,C,M	G G
TOTAL	45			

.....
O B S E R V A T I O N n° 14 : Monsieur PI. ... H .. Ce malade âgé de 45 ans
.....
a été suivi depuis le mois de Mai 1968 dans
le service de Clinique Médicale A de Monsieur le Professeur PERREAU.

Le diagnostic de leucémie myéloïde chronique a été porté au mois d'Avril 1968 sur le vu des résultats d'une numération globulaire qui révélait une leucocytose à 176 000.

Durant les quelques mois qui précédèrent cet examen, le malade accusait une asthénie intense, maigrissait de 7 kgs et présentait des douleurs de l'hypocondre droit. Les lésions de grattage aux membres inférieurs sont les témoins d'éruptions cutanées prurigineuses à type de pustules ou de vésicules.

L'examen clinique montre un subictère, une splénomégalie ferme, non douloureuse débordant de 3 travers de doigts le rebord costal. Le foie, sensible à la pression, est ferme, régulier, débordant le rebord costal de 3 travers de doigts. Il n'y a pas d'adénopathie.

Lors de son hospitalisation le 2 mai 1968, l'hémogramme est perturbé :

Globules rouges	3 900 000		
Globules blancs	191 200		
Plaquettes	240 000		
Polynucléaires	neutrophiles	éosinophiles	basophiles
	52 %	2,5 %	6,5 %
Lymphocytes	monocytes	plasmocytes	2,5 %
5,5 %	0,5 %	cellules souches	2,5 %
		promyélocytes	15 %
		myélocytes	7 %
		métamyélocytes	6 %

Le frottis médullaire est dense avec une hyperplasie considérable portant sur la lignée granulocytaire.

Devant ce tableau clinique et hématologique, un traitement de busulfan est institué à raison de 3 comprimés par jour jusqu'au 6 Juin 1968, puis 2 comprimés jusqu'en Juillet. L'hyperleucocytose régresse en Juin : on compte alors 30 000 globules blancs.

De Juin à Novembre, l'état du malade est stabilisé, le busulfan est diminué progressivement en Juillet et Août. Sa prescription est interrompue en Septembre et reprise en Octobre à la dose d'un comprimé tous les deux jours.

En Novembre, l'état est très satisfaisant et le malade parfaitement équilibré avec 3 comprimés par semaine. La numération globulaire montre une leucocytose à 7 280 avec 5 500 000 globules rouges et 180 000 plaquettes. L'hépatomégalie et la splénomégalie ont disparu ; il n'y a ni subictère, ni adénopathie, le patient a repris 3 kgs. Il peut à nouveau travailler.

A la fin de Décembre 1970, une série d'incidents, grippe, abcès dentaire en février, sciatique gauche en mai, se succèdent jusqu'en Juin, date à laquelle est porté le diagnostic de transformation en leucose aiguë myéloblastique.

Hémogramme le 19 Juin 1970

Globules rouges	3 520 000		
Globules blancs	49 000		
Plaquettes	30 000		
Polynucléaires	neutrophiles	éosinophiles	basophiles
	22,5 %	1 %	0,5 %
Lymphocytes	monocytes	cellules myéloblastiques	55 %
5,5 %	6 %	promyélocytes	0,5 %
		myélocytes neutrophiles	7 %
		myélocytes éosinophiles	0,5 %
		myélocytes basophiles	1 %

Myélogramme : 53 % de cellules myéloblastiques.

On constate alors une asthénie intense, une somnolence, une anorexie, un amaigrissement de 5 kgs, une décoloration des téguments et des muqueuses. Il n'existe ni adénopathie, ni hépatomégalie, mais des taches de purpura sur la paroi abdominale. La rate est douloureuse à la palpation. Elle déborde de 4 travers de doigts le rebord costal.

Le busulfan est arrêté et remplacé par une corticothérapie et des transfusions. La chimiothérapie ne peut être envisagée en raison du taux très bas des plaquettes.

Trois semaines après cette transformation aiguë, un malaise général s'installe, les douleurs musculaires sont multiples et le 11 Juillet s'installe un coma profond. Le malade décède en quelques heures d'hémorragie cérébrale.

Un premier examen caryotypique est pratiqué en Mai 1968 sur le sang. Sur 8 cellules examinables, on retrouve 3 fois le chromosome Philadelphie. Le malade est revu sur le plan génétique le 16 Juin 1970, alors que sur le plan clinique il amorce des signes de transformation aiguë. Un caryotype médullaire est alors fait, après une culture de 24 heures. On constate une évolution clonale, compatible avec la transformation d'une leucémie myéloïde chronique en leucose aiguë.

DATE DE l'EXAMEN	NOMBRE DE CELLULES	NOMBRE DE CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES OU REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
MAI	3	46	Ph ¹	G
1968	1	47	G	
<u>S A N G</u>	4	46		
6 JUIN 1970 <u>M O E L L E</u> (24 heures)	1	47	Ph ¹ ,C	G
	1	47	Ph ¹ ,C,iso17	G,E
	1	47	Ph ¹ ,Ph ¹ ,iso17	G,E
	3	48	Ph ¹ ,Ph ¹ ,C,iso17	G,E
	1	48	Ph ¹ ,Ph ¹ ,iso17,F	G,E
	1	49	Ph ¹ ,Ph ¹ ,Ph ¹ ,C	G
	1	49	Ph ¹ ,Ph ¹ ,C,C	G
	1	50	Ph ¹ ,Ph ¹ ,Ph ¹ ,C,D	G
	1	57	Ph ¹ ,Ph ¹ ,Ph ¹ ,C,C C,C;C,C,C,D,F	G
	1	59	Ph ¹ ,Ph ¹ ,Ph ¹ ,C,C C,C,C,C,C,D,F,F G	G
	1	59	Ph ¹ ,Ph ¹ ,Ph ¹ ,Ph ¹ C,C,C,C,C,C,D,F G,G	
	TOTAL 21			

.....
O B S E R V A T I O N n° 15 : Madame LE ... A. M. née en 1896, nous fut
..... adressée pour la première fois le 12 Juin
1969 par le Docteur CHEGUILLAUME du Centre Anticancéreux d'ANGERS.

La diagnostic de leucémie myéloïde chronique avait été porté deux ans auparavant alors que cette femme de 71 ans se plaignait d'asthénie et douleurs de l'hypocondre droit.

Le 12 Juin 1969, on note à l'examen une splénomégalie qui déborde de deux travers de doigts le rebors costal. Il n'y a pas d'adénopathie. Une scintigraphie splénique révèle une fixation hétérogène ; la scintigraphie hépatique montre une volumineuse hépatomégalie hétérogène.

A cette date, l'hémogramme donne les résultats suivants :

Globules rouges	3 890 000		
Globules blancs	144 800		
Hémoglobine	66 %		
Valeur globulaire	0,85		
Polynucléaires	neutrophiles	éosinophiles	basophiles
	50	0,5	3,5
Lymphocytes	monocytes	cellules souches	1,5
2	3,5	promyélocytes	10
		myélocytes neutrophiles	18,5
		myélocytes éosinophiles	0,5

Le myélogramme a pour formule :

Eléments granuleux neutrophiles

Myéloblastes	0,75		
Paramyélocytes	0,50		
Myélocytes	27,25		
Métamyélocytes	20,50		
Polynucléaires	neutrophiles	éosinophiles	basophiles
	41	3	2
Erythroblastes acidophiles	2,25	lymphocytes	2,25

Aussitôt après le prélèvement sanguin en vue de l'analyse

caryotypique, est instituée une cobaltothérapie. A la fin de ce traitement, on remarque une diminution importante du volume de la rate.

A partir du mois de Janvier 1970, la malade est mise à un traitement de busulfan à raison de 3 comprimés par jour pendant 15 jours, puis 1 à 2 comprimés par jour comme dose d'entretien.

Nous revoyons cette patiente le 7 avril 1970 alors que l'hémogramme est le suivant :

Globules rouges	4 390 000		
Globules blancs	3 410		
Plaquettes	190 000		
Valeur globulaire	0,95		
Polynucléaires	neutrophiles	éosinophiles	basophiles
	58	4	5
Lymphocytes	monocytes	myélocytes	10
15	5	métamyélocytes	3

Au mois de décembre 1970, alors que la malade est à 2 comprimés par jour de busulfan et que sur le plan clinique l'état est satisfaisant, sans rate palpable, ni ganglions, sur le plan hématologique on assiste à une poussée leucocytaire à 32 000 contre 7 000 globules blancs le mois précédent, avec l'apparition de 27 % de myéloblastes dans le sang.

L'examen caryotypique et le myélogramme confirment la transformation aiguë.

Hémogramme :

Globules rouges	3 750 000		
Globules blancs	32 100		
Plaquettes	350 000		
Polynucléaires	neutrophiles	éosinophiles	basophiles
	30	4	12
Lymphocytes	monocytes	myéloblastes	27
		myélocytes	12
		métamyélocytes	15

Myélogramme : présence d'une hyperplasie myéloïde avec importante myéloblastose.

Cellules réticulaires	0,25		
Myéloblastes	18,5	Basophiles	10,5
Promyélocytes	3,25		
Myélocytes basophiles	3,5	erythroblastes acidophiles	0,25
Myélocytes	20		
Métamyélocytes	11,5	lymphocytes	15,5
Polynucléaires	16,5	monocytes	0,25

Au mois de Janvier 1971, la température s'élève, des nausées et vomissements apparaissent obligeant l'hospitalisation de la malade.

Le 2 février, un examen caryotypique est tenté à partir de la moëlle et du sang, alors que la malade est sous perfusion. Cette étude se solde par un échec. Cette femme décède trois jours plus tard.

L'étude chromosomique a été réalisée sur le sang après 24 et 48 heures de culture avec Phytohémagglutinine.

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

DATE de l'EXAMEN	NOMBRE DE CELLULES	NOMBRE DE CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES ou REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
12 JUN 1969	2 5	46 46	Ph ¹	G
7 AVRIL 1970	5 15 1	46 46 endomitose	Ph ¹ avec Ph ¹	G
22 DECEMBRE 1970	2 5	46 47	Ph ¹ , iso 17	G
	TOTAL 35			

.....
O B S E R V A T I O N n° 16 : Monsieur NE ... Ga. né en 1907, fut hospita-
.....
lisé au mois de Mars 1969, dans le Service
de Monsieur le Professeur FRESNEAU du Centre Hospitalier Régional d'ANGERS
que nous remercions de nous avoir confié son malade.

Au décours d'une pneumopathie, on découvre en 1965 une leu-
cémie myéloïde : la rate douloureuse à la palpation déborde de 4 travers de
doigts le rebord costal. Le foie est augmenté de volume. Des douleurs os-
seuses costales droites et sternales sont également mises en évidence.

La numération globulaire et la formule sanguine pratiquées
montrent alors une anémie à 2 500 000 globules rouges, 147 000 globules blancs
avec 94 % de myélocytes, 460 000 plaquettes.

Le myélogramme montre un frottis médullaire très dense avec
une forte hyperplasie portant sur la lignée granuleuse. Le malade reçoit un
traitement de busulfan à dose de 3 comprimés par jour (la dose totale reçue n'a
pu être précisée). En cours de traitement, il présente une anémie modérée et
une leucopénie à 1 600 blancs entraînant l'arrêt du traitement.

Nous le voyons en Génétique à deux reprises, au mois d'avril
1970 et au mois de Juin 1970.

La numération formule est en avril :

Globules rouges	5 020 000		
Globules blancs	176 000		
Polynucléaires	neutrophiles	éosinophiles	basophiles
	41	1	12,5
Lymphocytes	monocytes	promyélocytes	1,5
0,5	0,5	myélocytes neutrophiles	32
		myélocytes éosinophiles	2,5
		métamyélocytes	6,5
Cellules souches	2		

A cette date, le malade présente une succession d'épisodes
infectieux avec hyperthermie, asthénie, douleurs épigastriques, anorexie,

splénomégalie qui orientent vers le diagnostic de transformation aiguë, 11 % de basophiles, 5 % de cellules souches sont visibles dans le sang. Il suit un traitement d'hydrée associé à la corticothérapie. Il décède au mois d'Août 1970.

Les examens caryotypiques sont groupés dans le tableau suivant :

DATE de l'EXAMEN	NOMBRE de CELLULES	NOMBRE de CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES ou REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
AVRIL 1970	5	46		
	5	46	Ph ¹	G
<u>MOELLE</u>	3	48	Ph ¹ , Ph ¹ , C	G
JUIN 1970				
	1	47	Ph ¹ , iso 17	G
<u>MOELLE</u>				
	TOTAL 14			

.....
O B S E R V A T I O N n° 17 : Monsieur SC ... Pi. âgé de 65 ans est hospitalisé au mois d'avril 1969 dans le Service de Clinique Médicale B du Centre Hospitalier d'ANGERS.
.....

En 1966 est découverte chez lui une splénomégalie, le malade aurait reçu alors du busulfan pendant un an. En 1969, lors de son hospitalisation, l'examen met en évidence une hépatomégalie non douloureuse sans splénomégalie, ni adénopathie. La température est à 37°, le malade présente un amaigrissement de 10 Kgs en 4 mois.

Hémogramme :

Globules rouges	3 650 000			
Globules blancs	9 800			
Myéloblastes	9			
Polynucléaires	neutrophiles	éosinophiles	basophiles	

Lymphocytes	monocytes	promyélocytes	3
4	2	myélocytes neutrophiles	31
		myélocytes éosinophiles	4
		métamyélocytes	3
Plaquettes	115 000		

Le myélogramme montre un frottis médullaire dense avec réaction granuleuse dans laquelle il faut signaler une myéloblastose et une basocytose importantes.

L'examen caryotypique est réalisé au mois de Mai 1969 à partir d'une culture de sang de 24 heures. Le milieu de culture a reçu de la phytohéماغglutinine. Les résultats sont groupés dans le tableau suivant :

NOMBRE DE CELLULES	NOMBRE DE CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES ou REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
5	46		
3	49	Ph ¹ + iso 17 2 marqueurs (D)	G
TOTAL			
8			

photo n° 5 - Mitose dispersée et caryotype
organisé d'une cellule à 47
chromosomes avec Ph¹ et iso 17
surnuméraire.

Leucémie myéloïde chronique
en transformation aiguë.
(cas n° 15)

photo n° 6 - Endomitose avec Ph¹
(cas n° 15)

photo n° 7 - Caryotype organisé d'une
cellule à 48 chromosomes
avec duplication du Ph¹, ac-
quisition d'un C surnumé-
raire et d'un iso 17, et
perte d'un 17.
(cas n° 14)

LEUCEMIES AIGÜES

.....
O B S E R V A T I O N n° 18 : Madame HA ... Ma. âgée de 82 ans est hospi-
..... talisée au mois de Mai 1970 dans le Service
de Clinique Médicale A de Monsieur le Professeur PERREAU pour fièvre persis-
tante depuis trois semaines, anémie et asthénie.

La symptomatologie clinique se résume à une pâleur généralisée des téguments et des muqueuses associée à une dyspnée intense. Le foie et la rate sont de volume normal. La température est à 39°.

Les examens hématologiques donnent les résultats suivants :

Numération globulaire et formule sanguine :

Globules rouges	1 270 000		
Globules blancs	700		
Hémoglobine	30 %		
Valeur globulaire	1,20		
Cellules souches	11		
Polynucléaires	neutrophiles	éosinophiles	basophiles
	21	7	1
Lymphocytes	monocytes et cellules monocytoïdes		
40	20		
Plaquettes	25 000		

Myélogramme :

CELLULES SOUCHES ,
Cellules réticulaires 1,5

ELEMENTS GRANULEUX

<u>Neutrophiles</u>		<u>éosinophiles</u>		<u>basophiles</u>
myéloblastes	35	myélocytes	0,75	4
promyélocytes	1,5	métamyélocytes	0,25	
myélocytes	17,5	polynucléaires	0,75	
métamyélocytes	9,5			
polynucléaires	10			

ERYTHROBLASTES

proérythroblastes	0,25
érythroblastes basophiles	3
érythroblastes polychromatophiles	3,5
érythroblastes acidophiles	5

ELEMENTS NON MYELOIDES

lymphocytes	6
plasmocytes	1,5

GRANULEUX / EYRTHROBLASTES 6,7

Le diagnostic de leucose aiguë myéloblastique est évident, la malade est mise à un traitement de coritcoïdes (dose totale 2,50 g) et transfusions (4 litres).

L'évolution est très rapide, la malade se plaignant d'une dysphagie intense associée à sa dyspnée, à des douleurs abdominales avec hématurie et hyperthermie. Elle décède un mois après son hospitalisation.

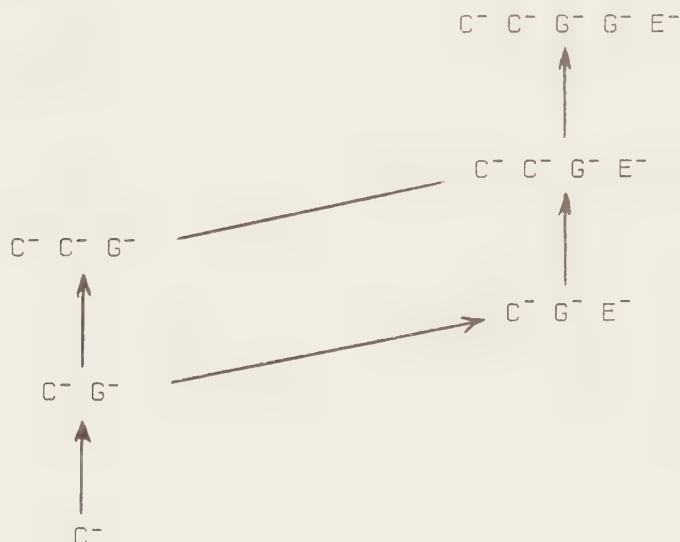
L'étude chromosomique est réalisée à partir de culture de moëlle, entretenue pendant 24 et 48 heures. Le milieu contenait de la phytohémagglutinine. Les résultats sont groupés dans le tableau suivant :

NOMBRE de CELLULES	NOMBRE DE CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES ou REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
5	46		
1	45		C
1	45		G
1	46	1 "minute"	G
1	44		C, C
1	44	1 fragment	C, C
3	43	2 fragments	C, C, G
1	44	1 fragment	F, G
2	44	1 fragment	G, G
2	45		E
1	45	1 élément surnuméraire	C
1	46	D ?	C
1	45	2 fragments	C
2	44		G, C
2	45	1 "minute"	G, C
2	46	2 "minutes"	C, G
2	47	2 "minutes"	G
1	43	2 "minutes"	G,G,C,C,E
1	44	2 "minutes"	G,C,C,E
1	45	D ? + 1 "minute"	F, F, C
3	45	2 "minutes"	G, C, E
TOTAL 35			

L'étude de ces résultats nous permet de constater :

- 1° - Le nombre de cellules pathologiques est nettement dominant (31 sur 35)
- 2° - La tendance à une hypodiploïdie est manifeste. Aucune cellule ne présente l'acquisition d'un chromosome surnuméraire d'aspect "normal".
- 3° - Les chromosomes disparus intéressent le groupe C (14 cellules)
le groupe G (12 ")
le groupe E (4 ")
le groupe F (2 ")

- 4° - Une évolution clonale peut être ébauchée. Les cellules semblent perdre tout d'abord un chromosome C. La perte du chromosome G paraît dans la plupart des cas secondaire, un G, puis 2, disparaissent. Il en est de même pour les C.



.....
O B S E R V A T I O N n° 19 :
.....

Madame MA ... M.J. est hospitalisée au mois de septembre 1970 dans le Service de Clinique Médicale B de Monsieur le Professeur FRESSINAUD. Le diagnostic posé était celui de leucose aiguë myéloblastique.

Cette malade a présenté, au mois d'août 1970 une angine ulcéro-nécrotique. L'examen mettait en évidence une pâleur importante, une polypnée, des hématomes diffus. Il existait d'autre part, une polyadénopathie jugulo-carotidienne axillaire et inguinale, les ganglions sont fermes et adhérent au plan profond. La température était à 38°.

Les examens hématologiques ont donné les résultats suivants :

Hémogramme :

Globules rouges	2 600 000		
Globules blancs	15 900		
Plaquettes	40 000		
Hémoglobine en grammes	13,6		
Hématocrite	41,3		
Polynucléaires	neutrophiles	éosinophiles	basophiles
	58	2,5	1

Lymphocytes	monocytes	myélocytes	5
19,5	6,5	métamyélocytes	1,5
Cellules mononucléaires atypiques à cytoplasme basophile			0,5
Cellules leucoblastiques			5,5

Les études chromosomiques sont réalisées à partir du sang après 48 heures de culture. Ce milieu de culture a reçu de la phytohéماغglutinine.

Les résultats sont groupés dans le tableau suivant :

Nombre de CELLULES	Nombre de CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMÉRAIRES ou REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
1	54	C,C,C,C,C G,G + 2 marqueurs l'un A B	E
1	56	C, C, C E, E G, G, G + 2 marqueurs identiques	
1	57	C,C,C,C,C E G,G,G + 2 marqueurs identiques	
TOTAL 3			

EN CONCLUSION :

Cette malade présente une leucose aiguë myéloblastique avec quelques anomalies chromosomiques où dominaient de nombreux chromosomes C sur-numéraires.

Il ne nous a pas été possible de cultiver la moëlle de cette malade, le décès étant survenu quelques jours après son hospitalisation d'une complication pulmonaire.

.....
O B S E R V A T I O N n° 20 : Madame MA ... Ma. Cette malade âgée de 70 ans
.....
est hospitalisée le 27 Juin 1970 dans le
Service de Clinique Médicale B de Monsieur le Professeur FRESSINAUD pour as-
thénie, céphalées, taches ecchymotiques diffuses, spontanées. Le diagnostic
porté est celui d'une leucose aiguë à cellules paramyéloblastiques.

En effet, l'hémogramme donnait les résultats suivants :

Globules rouges	3 550 000	
Globules blancs	213 000	
Plaquettes	67 000	
Cellules paramyéloblastiques	78	
Polynucléaires	neutrophiles	éosinophiles
	4	0,5
Lymphocytes	myélocytes neutrophiles	9
5	myélocytes basophiles	0,5
	métamyélocytes	3,5
1,5 normoblaste pour 100 leucocytes.		

Myélogramme

Cellules paramyéloblastique	92
Myélocytes éosinophiles	0,75
Polynucléaires neutrophiles	3,35
Erythroblastes polychromatophiles	0,25
Erythroblastes acidophiles	3,75

Huit jours après son hospitalisation, la malade décède d'une rupture de la rate.

Les résultats des examens caryotypiques sont groupés dans le tableau suivant. Cette étude a été réalisée à partir d'une culture de sang entretenue pendant 24 heures, le 30 Juin 1970.

NOMBRE de CELLULES	NOMBRE de CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES ou REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
17	46		
3	45		G
TOTAL 20			

.....
OBSERVATION n° 21 :
.....

Madame DE. ... Ge. âgée de 63 ans est hospitalisée dans le Service de Clinique Médicale B de Monsieur le Professeur FRESSINAUD, au mois de septembre 1969 pour aplasie médullaire.

Son histoire est récente, sous forme d'asthénie et de douleurs au niveau du flanc droit depuis 6 mois. Elle avait présenté au mois de Mai 1969 une pneumopathie. Lors de son hospitalisation au mois de septembre 1969, on constatait une pâleur intense avec asthénie, une température à 37°, une tension artérielle à 13/8. Il n'existait ni hépatomégalie, ni splénomégalie.

La numération globulaire et la formule sanguine donnaient les résultats suivants :

Globules rouges	2 900 000	
Globules blancs	2 200	
Valeur globulaire	1,16	
Plaquettes	72 000 / mm ³	
Polynucléaires	neutrophiles	éosinophiles
	30	2
Lymphocytes :	68	

Myélogramme :

Le frottis médullaire peu dense montrait une réaction réticulaire associée à une certaine lymphocytose relative et à une hypoplasie portant sur les éléments de la série granulocytaire.

La malade est traitée par corticothérapie (60mg/jour et transfusions). Celle-ci se révèle inefficace.

Elle est à nouveau hospitalisée au mois de Janvier 1970.

Les globules rouges sont à 2 710 000, les leucocytes à 1 000 et les polynucléaires à 21.

De cette date jusqu'au mois d'Octobre 1970, il n'existe aucune modification clinique ou hématologique particulière. Au mois d'octobre, une nouvelle numération formule est pratiquée, elle donne les résultats suivants :

Globules rouges	2 100 000
Cellules leucoblastiques	81
Plaquettes	30 000
Lymphocytes	monocytes
14	1,5
Normoblastes	: 12,5

Le myélogramme met en évidence un frottis médullaire dense caractérisé par une très forte infiltration de cellules rondes de type paramyéloblastique.

Sur le plan clinique, il existait une fièvre persistante à 38° avec accentuation de l'asthénie, un purpura ecchymotique au niveau des bras et avant-bras . .

Les ex-mens médullaires ont été pratiqués le 1er septembre 1970 à partir du sang et de la moëlle de 24 et 48 heures. Le milieu de culture contenait de la phytohémagglutinine. Les résultats sont groupés dans le tableau suivant :

NOMBRE de CELLULES	NOMBRE de CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES ou REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
12	46		
2	46	F, G, G	C, C, E
3	45		C
1	46	G	C
1	47	F	
TOTAL 19			

.....
O B S E R V A T I O N n° 22 : Madame GA. ... V. née en 1932 est hospitali-
..... sée dans le Service de Clinique Médicale A de
Monsieur le Professeur PERREAU.

Elle se plaignait depuis le mois de février 1970 de douleurs abdominales, d'asthénie, d'anorexie, son amaigrissement récent se chiffrait à 6 kgs, depuis le mois de février sa température était à 38°.

Lors de son hospitalisation, elle présente un syndrome hémorragique sous forme d'épistaxis, de gingivorragies, sa température était à 39°. L'examen met en évidence une adénopathie sous angulo-maxillaire droite, une splénomégalie indolore, il n'existe pas d'hépatomégalie.

Les examens hématologiques ont donné les résultats suivants :

Hémogramme :

Globules rouges	2 900 000		
Globules blancs	6 100		
Plaquettes	39 000		
Polynucléaires neutrophiles	54,5		
Lymphocytes	monocytes	plasmocytes	
19	15	1	
Cellules monocluéaires atypiques basophiles : 1,5			

Myélogramme :

Myéloblastes	}	73,5			
Promyélocytes					
Myélocytes		2,5			
Métamyélocytes		1,5			
Polynucléaires		3,75			
Lymphocytes			Plasmocytes	Monocytes	
0,75			1	1	

Le diagnostic de leucose aiguë à promyélocytes et myéloblastes est porté. La malade est mise à un traitement de corticothérapie. L'état de la malade s'aggrave. La fièvre est à 39°. Les épistaxis, gingivorragies, ecchymoses multiples s'accroissent. La malade décède brutalement le 12 avril 1970.

L'étude caryotypique est pratiquée à partir de cultures médullaires entretenues pendant 48 heures. Le milieu contenait de la phyto-hémagglutinine.

Les résultats sont groupés dans le tableau suivant :

NOMBRE de CELLULES	NOMBRE de CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES ou REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
15	46		
1	45	D	C, F
1	45		F
2	47	C	
1	42		
1	38		
1	92		
TOTAL 22			

.....
O B S E R V A T I O N n° 23 :
.....

Monsieur RE. ... St. âgé de 60 ans est hospitalisé pour lombalgies, douleurs de la hanche gauche, et sciatalgies dans le Service de Rhumatologie de Monsieur le Professeur RENIER. Nous le remercions d'avoir bien voulu nous demander une étude génétique pour son malade.

En réalité ces signes passent au second plan, lorsqu'on découvre une hyperleucocytose à 23 000 avec 47 polynucléaires neutrophiles, 16,6 myélocytes, 7,5 métamyélocytes, 14 lymphocytes, 15 monocytes et 2 plasmocytes? Il existait 4 210 000 globules rouges et 50 000 plaquettes.

Myélogramme :

CELLULES SOUCHES

Cellules réticulaires 0,75

ELEMENTS GRANULEUX

Neutrophiles

Myéloblastes	5
Promyélocytes	1,25
Myélocytes	32,75
Métamyélocytes	17
Polynucléaires	31

Eosinophiles

Polynucléaires	0,25
----------------	------

ERYTHROBLASTES

Erythroblastes polychromatophiles	1
Erythroblastes acidophiles	5,5

ELEMENTS NON MYELOIDES

Lymphocytes	3,75
Monocytes	1,75

GRANULEUX / ERYTHROBLASTES 13,4

Il n'existait ni splénomégalie, ni adénopathie.

Le malade revient dans le Service de Rhumatologie au mois de Septembre 1970. Sa numération-formule est toujours altérée :

Globules rouges	4 230 000
Globules blancs	22 900
Polynucléaires neutrophiles	54,5
Lymphocytes	14,5
Cellules monocytoïdes	23
Myélocytes	6
Métamyélocytes	2
Plaquettes	30 000

La scintigraphie splénique montre une rate légèrement augmentée de volume, mais d'aspect homogène.

La biopsie osseuse montre un os subnormal. Le diagnostic le plus probable paraît être celui d'une leucose aiguë ou subaiguë.

Les examens caryotypiques sont pratiqués à partir de moëlle de 24 et 48 heures. Les résultats sont groupés dans le tableau suivant :

NOMBRE de CELLULES	NOMBRE de CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES ou REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
8	46	C	
4	47		
3	45		G
2	44		C,G
TOTAL			
17			

.....
O B S E R V A T I O N n° 24 : Monsieur LE ... Eu. âgé de 64 ans, est hos-
.....pitalisé au mois de Novembre 1969 dans le
Service de Clinique Médicale A de Monsieur le Professeur PERREAU.

C'est un myopathe connu qui présentait depuis plusieurs semaines une asthénie importante associée à des douleurs intenses des deux membres inférieurs, surtout au niveau du genou. A l'examen, la pâleur s'associe à un purpura au niveau des avant-bras. Il n'existe ni gros foie, ni grosse rate.

Hémogramme :

Globules rouges	1 700 000	
Globules blancs	1 100	
Plaquettes	10 000	
Cellules souches	18	
Cellules lymphoréticulaires	18	
Polynucléaires	neutrophiles	basophiles
	36	1
Lymphocytes	myélocytes	2
16	Métamyélocytes	6
Cellules monocytoïdes	Cellules plasmocytaires	
1	2	

Myélogramme

CELLULES SOUCHES.

Cellules réticulohistiocytaires 8,5

ELEMENTS GRANULEUX

<u>Neutrophiles</u>		<u>Eosinophiles</u>	<u>Basophiles</u>
Myéloblastes	25,5	Myélocytes 0,5	0,5
Promyélocytes	3,75		
Myélocytes	16		
Métamyélocytes	11,25		
Polynucléaires	12,5		

ERYTHROBLASTES

Proérythroblastes	0,5		
Erythroblastes	basophiles	polychromatophiles	acidophiles
	0,75	5	10,25

ELEMENTS NON MYELOIDES

Lymphocytes	3
Plasmocytes	0,75
Monocytes	1,25

GRANULEUX / ERYTHROBLASTES 4,3

Certains myéloblastes présentent des corps d'Auer, le diagnostic de leucose pauci-leucoblastique d'évolution subaiguë est porté.

Le malade est mis à un traitement d'hydrocortisone 100 mg/jour et il reçoit des transfusions de 500 cm³ de sang.

Les examens caryotypiques sont pratiqués au mois d'avril et au mois d'Octobre 1970. Réalisés à partir d'une culture de cellules médullaires, ayant reçue de la phytohémagglutinine, ils ont donné les résultats suivants :

NOMBRE de CELLULES	NOMBRE de CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES ou REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
24	46		
1	44	un anneau	C,G,E
1	44	un anneau + 3 fragments	G,G,E
1	44		G,E
2	44	1 fragment	G,G
1	45	1 anneau	G,G
1	46	un élément à centromère distal avec endoredupli- cation des bras longs d'un B	C
1	42	1 fragment	C,E,F,C
2 triploïdies incomplètes			
TOTAL			
34			

.....
O B S E R V A T I O N n° 25 : Monsieur MA. ... Em. né le 12 Mai 1895, est hos-
.....pitalisé dans le Service de Monsieur le Profes-
seur FRESSINAUD du Centre Hospitalier Régional d'ANGERS.

L'existence d'une asthénie très anormale chez un homme sans passé pathologique notable, avait amené son médecin à demander en novembre 1970 divers examens.

La numération globulaire et la formule sanguine montraient une anémie modérée à 3 240 000, une hyperleucocytose à 22 000, une neutropénie à 7 % une lymphocytose majeure à 87 %. La plupart des lymphocytes présentaient un protoplasme nettement basophile avec un aspect général de la cellule de type plasmocytaire.

Méylogramme

ELEMENTS GRANULEUX (70 %)

<u>Neutrophiles</u>		<u>Eosinophiles</u>	
myéloblastes	0,5	myélocytes	0,25
promyélocytes	0,5	métamyélocytes	0,25
myélocytes	6	polynucléaires	0,5
métamyélocytes	2,5		
polynucléaires	8,5		
ERYTHROBLASTES (15 %)			
erythroblastes basophiles		polychromatophiles	acidophiles
	0,5	1	2,5
ELEMENTS NON MYELOIDES (12 %)			
lymphocytes		7,5	
plasmocytes		57,25	
monocytes		1	
cellules plasmocytoïdes		11,25	

La vitesse de sédimentation était à 15, 37, 122. Il existait une protéinurie majeure à 23 grammes par litre, une hypoprotidémie à 47 grammes par litre. L'existence de deux pics dans la région des gammas a été mise en évidence. Ces deux pics étaient : un pic lent (protéine monoclonale Ig A de type Kappa).-

: un pic rapide (chaîne légère de type Lambda).

Dans les urines sont mises en évidence des chaînes légères de type Lambda.

L'examen met en évidence une neurofibromatose cutanée diffuse, faite d'éléments monomorphes sous forme de neurofibromes disséminés sur tout le corps, sauf au niveau des membres inférieurs.

L'examen clinique était par ailleurs pauvre, montrant des microadénopathies jugulocarotidiennes bilatérales de la grosseur d'un petit pois, mobiles, symétriques. Il n'existait ni splénomégalie, ni purpura, ni douleur osseuse.

Le diagnostic posé fut celui d'une leucose à plasmocytes sans

anomalie osseuse clinique ou radiologique.

Les études caryotypiques pratiquées à partir de la moëlle de 48 heures avec phytohémagglutinine ont donné les résultats suivants :

NOMBRE de CELLULES	NOMBRE de CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES ou REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
2	45		C
1	45		G
1	45		E
1	43		C,C,D
1	41		C,C,C,D,F
1	42		C,E,E,G
1	44		A,E
1	40		A,C,C,C,E,F
4	46		
TOTAL 13			

Dans la plupart des cellules, prédomine la perte d'un ou de plusieurs chromosomes C.

.....
O B S E R V A T I O N n° 26 : Monsieur LE ... Al. est hospitalisé au mois
..... de Novembre 1970 dans le Service de Clinique
Médicale A de Monsieur le Professeur PERREAU.

Le début des troubles remonte au mois de décembre 1969, il présentait une asthénie associée à une pleurésie gauche et à une péricardite. L'analyse du liquide de ponction de la plèvre met alors en évidence des hémocytoblastes myélogènes.

La numération globulaire, la formule sanguine ainsi que le

myélogramme permettaient de porter le diagnostic de leucose aiguë à hémocyto-blastes myélogènes.

Les différents examens sanguins réalisés chez ce malade ont été groupés sous forme de tableau.

Le myélogramme montre un frottis riche. La majorité des éléments sont de nature leucoblastique. La présence de rares grains azurophiles dans quelques cellules permet de les rattacher à des myéloblastes peu différenciés.

Entre les deux examens pratiqués au début et à la fin du mois de Novembre 1970, le malade est mis à un traitement de prednisone (100 mg/jour), 6 mercaptopurine (3 comprimés par jour), vincristine (1mg/semaine), le malade reçoit 7 transfusions de 500 cm³ de sang.

Au mois de décembre 1970, il présente un épisode fébrile à 40° malgré une antibiothérapie massive. L'état général est critique. Le malade se plaint d'algies diffuses, il présente des hémorragies et des complications mycosiques. Il décède au mois de Janvier 1971.

Les examens caryotypiques sont pratiqués à partir d'une culture de cellules médullaires et sanguines. Les milieux ont reçu de la phyto-hémagglutinine. Les résultats sont groupés dans le tableau suivant :

NOMBRE de CELLULES	NOMBRE de CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES ou REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
20	46		
2	47	C	
1	46	C et D	
TOTAL			
23			

NUMERATION FORMULE

DATE	GLOBULES ROUGES	GLOBULES BLANCS	HEMOGLOBINE	CELLULES LEUCOSIQUES	MYELOCYTES	META MYELOCYTES	POLYNUCLEAIRES		LYMPHOCYTES	MONOCYTES	PLAQUETTES
							NEUTRO -	EOSINO -			
28 NOVEMBRE 1970	3 260 000	9 400	10	81			5	1	12	1	35 000
12 DECEMBRE 1970	4 170 000	54 000	13	13,5	14	13	31		1	24	
28 DECEMBRE 1970	3 540 000	5 000		32	1	1	9		52		inférieur à 10 000
	3 500	14 500		89,5			5,5		3	2	20 000

.....
OBSERVATION n° 27 : Monsieur GA. ... Lo. né en 1906, est examiné
..... en Génétique au mois d'Août 1969, alors qu'il
présentait depuis l'année 1960 une myélose proliférative traitée par busulfan,
corticoïdes, transfusions. En 1965, il avait une érythrémie à 6 500 000 traitée
par Phosphore radio-actif.

Lorsque nous le voyons en 1969, il est hospitalisé pour splé-
nomégalie avec coliques post-prandiales. Cette splénomégalie est importante, déb
déborde de 16 cm les fausses côtes. Elle est ferme, indolore, à bords inférieurs
réguliers. Elle s'accompagne d'une hépatomégalie sans adénopathie.

Un myélogramme pratiqué donne les résultats suivants :

Cellules réticulaires	1		
Myéloblastes	56		
Polynucléaires	neutrophiles	éosinophiles	basophiles
	16,25	0,25	1,5
Lymphocytes	monocytes	plasmocytes	
9,5	2,5	0,25	
Cellules atypiques			
Myélocytes	3		
Métamyélocytes	0,5		
Proérythroblastes	0,5		
Erythroblastes	basophiles	polychromatophiles	acidophiles
	1	2,5	5

Hémogramme :

Globules rouges	2 250 000
Globules blancs	1 500
Plaquettes	29 000
Cellules souches	83
Polynucléaires neutrophiles	4,5
Lymphocytes	monocytes
4,5	5,5

Le diagnostic de leucose aiguë myéloblastique succédant à

une myélose proliférative est porté ; le malade suit un traitement d'hydroxyurée et de 6 mercaptopurine.

Au cours du mois de septembre 1969, le malade présente un épisode infectieux avec hyperthermie, hémorragie cérébrale entraînant le décès.

Les examens génétiques sont pratiqués à partir de cultures de cellules médullaires entretenues pendant 24 et 48 heures. Le milieu a reçu de la phytohémagglutinine. Les résultats sont groupés dans le tableau suivant :

NOMBRE de CELLULES	NOMBRE de CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMÉRIQUES ou REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
25	46		
21	48	C,C (marqueurs)	
3	46	C (marqueur)	C
2	47	D (marqueur)	
1	47	C, G	F
1	46	4 q+ , 4 p+	
TOTAL			
53			

.....
O B S E R V A T I O N n° 28 : L'enfant GU ... Fr. né le 14 Décembre 1968,
..... a été hospitalisé au mois de décembre 1970
dans le Service de Monsieur le Professeur DELAITRE. Nous le remercions d'avoir bien voulu nous confier son petit malade sur le plan génétique.

Cet enfant de 2 ans, malade depuis 8 jours, présente à l'examen clinique un furoncle de la fesse gauche, des taches purpuriques disséminées sur tout le corps, principalement aux membres inférieurs, une otorrhée, une angine avec un piqueté hémorragique du palais, un oedème palpébral, des adénopathies cervicales, axillaires et inguinales, sans splénomégalie. La température est à 38°.

La numération montre une anémie à 2 650 000 globules rouges, une thrombopénie à 40 000 et une hyperleucocytose à 100 000 avec 14 cellules souches, 32 myélocytes et 3 métamyélocytes, 37 polynucléaires neutrophiles.

Le myélogramme montre un frottis dense avec hyperplasie importante sur la lignée granuleuse avec myéloblastose et myélocytose élevées.

L'examen caryotypique est alors pratiqué. Les anomalies trouvées (cf tableau) sont en faveur du diagnostic de leucose aiguë myéloblastique. L'évolution est rapide malgré un traitement par Rubidomycine. L'exophtalmie bilatérale s'aggrave. L'examen ophtalmologique conclut à une localisation rétro-bulbaire de la leucose. Les radios du crâne montrent une augmentation du volume crânien avec élargissement des sutures.

Au mois de Janvier, l'enfant fait alors une varicelle dont les éléments sont très hémorragiques. Après cet épisode surajouté, l'enfant repart 3 semaines chez lui pour revenir le 1er mars avec de violentes douleurs abdominales.

L'exophtalmie a augmenté considérablement avec, à gauche, une fonte purulente de l'oeil. Les signes hématologiques s'aggravent et l'enfant décède dans un tableau d'hémorragies diffuses, trois mois après les premiers symptômes de sa maladie.

NOMBRE de CELLULES	NOMBRE de CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES ou REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
23	46		
1	44		E, F
1	45		F
1	45		C
1	45		E
1	47	G ?	
TOTAL			
28			

.....
O B S E R V A T I O N n° 29 : Monsieur GO ... Ph. né en 1958 est hospita-
..... lisé au mois de septembre 1970 dans le Ser-
vice de Clinique Médicale B de Monsieur le Professeur FRESSINAUD, pour asthé-
nie, pâleur, dyspnée d'effort apparues depuis un mois.

A l'examen on découvre une splénomégalie non douloureuse, des adénopathies au niveau de l'épitrochlée à droite et à gauche, des creux axillaires, le long de la chaîne postérieure cervicale droite, sous maxillaires et inguinales droites. Ces adénopathies sont petites, indolores, il n'existe pas d'angine, la température est à 37° 5.

Hémogramme :

Globules rouges	1 130 000		
Globules blancs	2 800		
Plaquettes	95 000		
Polynuclé aires	neutrophiles	éosinophiles	
	26	1	
Cellules souches	42		
Lymphocytes		myélocytes	
30		1	

Puis le malade est transféré dans le Service de Monsieur le Professeur DREYFUS du Centre Hospitalier de Créteil.

Le diagnostic porté est celui d'une leucose aiguë lymphoblastique

Les examens caryotypiques sont réalisés au mois de septembre 1970 avant tout traitement. L'étude est réalisée à partir du sang et de la moëlle avec phytohémagglutinine. Les résultats sont groupés dans le tableau suivant :

NOMBRE de CELLULES	NOMBRE DE CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES ou REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
7	46		
1	45		F
1	43		E, E, C
1	42		G,C,D,D
1	47	E	
1	47	C	
1	44		D, C
2	45		G
1	42		G,C,C,D
TOTAL			
16			

photo 8 - Mitose dispersée et caryotype organisé d'une cellule à 45 chromosomes montrant l'acquisition d'un D surnuméraire et la perte de deux C. Leucémie aiguë. Sexe féminin. (cas n° 22)

photo 9 - Mitose dispersée et caryotype organisé d'une tétraploïdie d'une cellule à 48 chromosomes avec présence de 4 marqueurs. Leucémie aiguë. Sexe masculin (cas n° 27)

photo 10 - Caryotype organisé d'une cellule à 48 chromosomes avec acquisition de deux chromosomes marqueurs. (cas n° 27).

photo 11 - Caryotype organisé d'une cellule à 47 chromosomes avec perte d'un C et acquisition de deux marqueurs. Myélome . Sexe féminin. (cas n° 36)

HEMOPATHIES

DIVERSES

.....
O B S E R V A T I O N n° 30 :
.....

Madame B0 ... Em. née le 16 Juin' 1910 a été
suivie par Monsieur le Professeur Agrégé JOUBAUD
que nous remercions de nous avoir confié cette malade sur le plan génétique.

Au mois d'avril 1964, c'est au décours d'une infection grip-
pale, étant donné l'importance de l'asthénie, d'une dyspnée, d'une polyadé-
nopathie et d'une splénomégalie, que fut pratiquée une numération globulaire
qui révéla la présence d'une hémopathie maligne type lymphoïde. La ponction
sternale montre un grand pourcentage de leucoblastes à type lymphoblastiques.

Elle est traitée par transfusions, corticoïdes, purinéthol
et surveillée régulièrement sur le plan hématologique jusqu'en février 1967
date à laquelle elle fut hospitalisée pour un épanchement pleural. Dans le
liquide pleural sont retrouvées des cellules lymphoïdes semblables à celles
constatées dans le sang et la moëlle. Cet épanchement est traité par 4 in-
jections de dégranol.

Cliniquement, la malade présente d'autre part des adénopa-
thies cervicales basses, sous maxillaires et sus claviculaires, des tuméfac-
tions ovalaires, non douloureuses, dans la région frontale et temporale droi-
te, une splénomégalie modérée.

La numération donne alors les résultats suivants (cf. Tableau 1)

Le myélogramme montre 68,5 % de lymphocytes avec 2,5 % de
cellules souches.

L'association purinéthol-cortancyl est remplacée par le
chloraminophène et les corticoïdes.

Une biopsie ganglionnaire est pratiquée sur une adénopathie
cervicale. L'étude anatomo-pathologique ne peut conclure entre l'existence
d'une lymphopathie maligne de souche lymphoïde, lymphosarcome, ou l'expres-
sion ganglionnaire d'une leucose lymphoïde.

L'état de la malade est stationnaire jusqu'au mois de Mars 1969. A cette date, une nouvelle hospitalisation est nécessaire en raison d'une atteinte pulmonaire qui se traduit par une opacité segmentaire du lobe moyen droit et cliniquement par une toux sèche, rebelle à toute thérapeutique et une dyspnée.

L'étiologie de cette image pulmonaire est difficile, une pneumopathie aiguë, un cancer broncho-pulmonaire, une tuberculose ont pu être éliminés. Une localisation parenchymateuse de la lymphopathie est envisagée. Un traitement par oncovin est institué jusqu'en Août 1969.

En Septembre 1969, alors que la numération donne les résultats suivants (cf tableau 1), nous voyons la malade pour la première fois sur le plan génétique, elle n'est plus que sous cortancyl.

Nous la reverrons en avril 1970, alors que son état s'aggrave considérablement (sous antibiothérapie seule). Il y a une extension importante de sa localisation pulmonaire. Hématologiquement, elle présente une anémie avec leucopénie et plaquettopénie.

Elle reçoit alors un traitement radiothérapique par cobalt sur son opacité pulmonaire.

En Mai : asthénie, dyspnée, splénomégalie, hépatomégalie, polyadénopathie s'associent à un purpura échyмотique et à une hyperthermie.

La phase terminale est marquée par l'apparition d'une tumeur fronto-temporale gauche dont l'étude anatomo-pathologique est en faveur d'un lymphome malin de souche lymphoïde. Le décès survient en Juillet 1970, après une évolution de 6 ans d'une lymphopathie maligne.

NUMERATION GLOBULAIRE

DATE	GLOBULES ROUGES	GLOBULES BLANCS	HEMOGLOBINE	VALEUR GLOBULAIRE	POLYNUCLEAIRES			LYMPHOCYTES	MONOCYTES	PLAQUETTES
					NEUTROPHILES	EOSINOPHILES	BASOPHILES			
FEVRIER 1967	3 700 000	5 600	79	1,06	67,5	3,5	0,5	21,5	7	190 000
SEPTEMBRE 1969	3 390 000	4 600	64	0,95	67,5	3,5		15,5	13	120 000
AVRIL 1970	2 620 000	2 100	49	0,94	37,5	2		52	8,5	55 000

Tableau n° 1

DATE	NOMBRE DE CELLULES	NOMBRE DE CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES ou REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
SEPTEMBRE 1969	7	46	E C C anneau et 2 fragments	
	1	47		
	1	73		
	2	49		
AVRIL 1970	1	46	G	E
	TOTAL 12			

.....
O B S E R V A T I O N n° 31 :
.....

Monsieur VE. ... Re. âgé de 72 ans est adressé dans le Service de Clinique Médicale A de Monsieur le Professeur PERREAU au mois de Novembre 1970 pour des adénopathies bilatérales au niveau des régions inguinales et axillaires.

Ces adénopathies sont bilatérales, dures, indolores, adhérentes sans péri-adénite, visibles à l'inspection. Il n'existe ni hépatomégalie, ni splénomégalie, ni hyperthermie.

Les examens hématologiques donnent les résultats suivants :

Numération globulaire et formule sanguine

Globules rouges	3 099 000
Globules blancs	28 000
Hémoglobine	12,9 g
Polynucléaires neutrophiles	14
Monocytes	1
Cellules souches	57
Lymphocytes	28

Myélogramme :

Myélocytes	3
Métamyélocytes	4
Polynucléaires neutrophiles	8
Lymphocytes	18
Plasmocytes	1
Erythroblastes polychromatophiles	2
Erythroblastes acidophiles	5

La moëlle est infiltrée par de grandes cellules lymphoréticulaires.

Le diagnostic le plus probable paraît être celui de lympho ou de réticulosarcome.

La biopsie ganglionnaire montre que la structure normale est totalement disparue. Elle est remplacée par une nappe uniforme d'éléments arrondis à noyaux volumineux très pauvres en cytoplasme et comportant d'assez nombreuses mitoses.

Les examens caryotypiques sont pratiqués au mois de Novembre 1970 avant tout traitement à partir de cultures médullaires entretenues pendant 24 et 48 heures. Le milieu a reçu de la phytohémagglutinine.

Les examens ont donné les résultats suivants :

NOMBRE de CELLULES	NOMBRE de CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMÉRAIRES ou REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
8	46		
1	45		F
1	44		F, E
1	45		C
1	44		C, D
TOTAL			
12			

Il semble donc exister une hypodiploïdie dans les quelques cellules qui ont pu être étudiées.

.....
O B S E R V A T I O N n° 32 : Monsieur FO ... Ma. né en Janvier 1940, est
..... hospitalisé dans le Service de Clinique Médicale A du Centre Hospitalier Régional d'ANGERS au mois de Juin 1970. Nous remercions Monsieur le Professeur PERREAU d'avoir bien voulu nous confier son malade.

Les débuts des troubles remontent au mois de décembre 1969 sous forme de douleurs épigastriques, de périodicités ulcéreuses. Ces douleurs se sont rapidement accompagnées de dysphagie et de dyspnée d'effort.

Il est hospitalisé au mois de Juin 1970 ; l'examen met alors en évidence une hépatomégalie considérable, marronnée, irrégulière, barrant le creux épigastrique, s'étendant des deux côtés de façon symétrique, plus volumineuse à gauche. Il s'y associe une ascite libre. Ponctionnée, elle est composée de 2 litres d'un liquide non hémorragique. Une masse dure, de volume d'une pomme a pu être mise en évidence dans la fosse iliaque gauche. Des oedèmes des membres inférieurs étaient nettement visibles.

Les examens hématologiques ont donné les résultats suivants :

Numération globulaire et formule sanguine :

Globules rouges	4 520 000		
Globules blancs	4 700		
Plaquettes	150 000		
Hématocrite	34,5		
Polynucléaires	neutrophiles	éosinophiles	basophiles
	78	2	0,5
Lymphocytes	monocytes		
14,5	5		

Le myélogramme a mis en évidence un frottis médullaire riche, caractérisé par une infiltration de cellules blastiques de différents types.

" les plus nombreux appartiennent à la lignée érythroblastique et présentent un aspect mégaloblastiforme ".

Le transit oesogastro-duodénal montre un décollement diaphragmatique de la grosse tubérosité qui apparaît festonnée, avec ouverture de l'an

gle de Hiss. La grande courbure gastrique est rigide, festonnée avec des images d'encoches "en coup de gomme". L'angle de la petite courbure est ouvert sur tous les clichés. Il existe un liquide de stase à jeûn. Le bulbe semble normal, l'angle de Treitz est abaissé.

Le malade décède quelques jours après son hospitalisation.

L'hypothèse la plus probable paraît être celle d'un lympho-sarcome abdominal.

Les examens caryotypiques sont pratiqués à partir de cellules du liquide d'ascite pendant 24 heures. Les résultats sont groupés dans le tableau suivant :

NOMBRE de CELLULES	NOMBRE de CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES ou REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
7	46		
1	46	C	G
2	46	chromosome en anneau	E
TOTAL 10			

.....
O B S E R V A T I O N n° 33 : Monsieur LA. ... Lo., 49 ans, est hospitalisé
..... dans le Service de Clinique Médicale B de Mon-
sieur le Professeur FRESSINAUD le 22 Septembre 1970, pour asthénie, pâleur et
dyspnée d'effort.

Cliniquement il n'existe ni splénomégalie, ni hémorragie. Un ganglion axillaire gauche est mis en évidence ainsi que du côté droit. La numération globulaire et la formule sanguine donnent les résultats suivants :

Globules rouges	1 980 000
Globules blancs	4 800
Valeur globulaire	1,10
Hémoglobine	43 %
Polynucléaires neutrophiles	5,5
Lymphocytes	32,5
Cellules réticulaires	62
Plaquettes	69 000

Myélogramme

La moëlle est caractérisée par la disparition des éléments normaux remplacés par une infiltration de cellules réticulaires.

La biopsie ganglionnaire axillaire droite met en évidence une lymphadénite subaiguë aspécifique. Le malade est mis à un traitement de corticoïdes avec antibiothérapie.

Au mois d'Octobre 1970, une biopsie osseuse montre une moëlle hyperplasique dominée par une prolifération histiocytaire. Le malade décède au mois de Janvier 1971 d'un syndrome hémorragique avec hyperthermie.

Les examens caryotypiques sont pratiqués à partir de prélèvements médullaires. Les cultures ont été pratiquées avec phytohéماغglutinine. Les résultats sont groupés dans le tableau suivant :

NOMBRE DE CELLULES	NOMBRE DE CHROMOSOMES	CHROMOSOMES MANQUANTS
1	44	C, G
2	44	C, E
1	45	G
1	45	C
2	45	E
2	45	F
1	45	D
26	46	
TOTAL		
36		

.....
O B S E R V A T I O N n° 34 : Monsieur DE . . . Vi. âgé de 87 ans, nous est
..... confié par Monsieur le Professeur FRESSINAUD.

Il avait été hospitalisé au mois de Mai 1970 dans le Service de Clinique Mé -
dicale B pour hémiplégie gauche avec troubles respiratoires et hypertension
artérielle.

Les examens hématologiques ont donné les résultats suivants :

Hémogramme :

Globules rouges	2 720 000		
Globules blancs	23 000		
Valeur globulaire	1,16		
Plaquettes	235 000		
Polynucléaires	neutrophiles	éosinophiles	basophiles
	35	0,5	1,5
Lymphocytes	monocytes	promyélocytes	0,5
14	27	myélocytes	18,5
		mét amyélocytes	3

Myélogramme :

Cellules réticulaires	5		
Myéloblastes	5		
Polynucléaires	neutrophiles	éosinophiles	basophiles
	24	0,25	0,25
Promyélocytes	4		
Métamyélocytes	17,5	0,25	
Myélocytes	23	0,75	
Proérythroblastes	0,5		
Erythroblastes	polychromatophiles	acidophiles	basophiles
	2,5	7,5	1,5
Lymphocytes	plasmocytes	monocytes	
4,25	2	2	

Les résultats sont groupés dans le tableau suivant :

	NOMBRE DE CELLULES	NOMBRE DE CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES ou REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
<u>MOELLE</u>	6	45		G (Y ?)
	3	46		
<u>SANG</u>	24	46		
	1	39		
	1	44		
	1	43		
	1	45		
	TOTAL			
	37			

EN CONCLUSION : Nous n'avons pu mettre en évidence de chromosome Philadelphie, par contre, l'anomalie de nombre a été retrouvée dans 6 cellules : perte totale d'un chromosome G.

.....
O B S E R V A T I O N n° 35 : Monsieur GI ... Mo. âgé de 70 ans a été hospitalisé au mois de Mars 1970 pour de violentes douleurs lombaires dans le Service de Monsieur le Professeur RENIER.
.....

Depuis 6 mois déjà cet homme présentait des douleurs fugaces du sternum et des côtes, envahissant progressivement la colonne vertébrale et le bassin, le rendant grabataire.

Il n'y a ni splénomégalie, ni hépatomégalie. Seul, un petit ganglion sus-claviculaire gauche est retrouvé.

Les radiographies ont montré des tassements vertébraux en

D₅, D₆, D₇, D₈, L₁; des images lacunaires à l'emporte-pièce sur la voûte crânienne et les deux fémurs ; un aspect de décalcification diffuse.

La vitesse de sédimentation est très accélérée (140). L'électrophorèse est particulièrement perturbée : 107 g de protides avec 50 % de γ globulines et 33 % d'albumine. L'immuno-électrophorèse met en évidence une très forte proportion de paraprotéine de type Ig G.

Les frottis médullaires sont assez denses, caractérisés par une forte infiltration de plasmocytes (28) et des cellules plasmocytoïdes (5,5).

La numération globulaire montre une anémie à 3 600 000 avec 7 200 globules blancs dont 79 % de polynucléaires neutrophiles et 18 % de lymphocytes.

Sur le plan rénal, à son entrée le malade avait une azotémie élevée et une épreuve à la P.S.P. très abaissée en faveur d'une atteinte tubulaire.

Ce malade atteint de myélome a été traité par perfusions de Melphalan associées à des corticoïdes. Son état s'étant **considérablement amélioré**, il a pu repartir chez lui avec un traitement d'androgènes et de gamma-globulines. Il revient toutes les six semaines à l'hôpital pour vérification de son état et perfusions pendant 4 jours de Melphalan.

C'est au cours de son deuxième séjour au mois de Juin 1970 qu'il nous fut confié sur le plan génétique.

La numération donnait les résultats suivants :

Globules rouges	3 400 000		
Globules blancs	3 200		
Plaquettes	120 000		
Polynucléaires	neutrophiles	éosinophiles	basophiles
	76,5	1,5	0,5
Lymphocytes	monocytes		
18	3,5		

Dans la moëlle se retrouve encore un fort pourcentage de plasmocytes (19,25).

L'étude des cellules médullaires a donné les résultats suivants :

NOMBRE de CELLULES	NOMBRE de CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES ou REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
12	46		
1	52	3,5,C,D, 17 et G	
1	45		C
1	45	chromosome "minute"	E, C
1	43		C,E,G
1	43		C,E,F
TOTAL			
17			

.....
O B S E R V A T I O N n° 36 :
.....

Madame MA ... Gi. âgée de 59 ans, est hospitalisée dans le Service de Rhumatologie de Monsieur le Professeur RENIER pour asthénie, et douleurs sur toute l'étendue du gril costal.

A l'examen, il existait d'une part des douleurs de la face antérieure et postérieure du thorax, des douleurs du rachis dorsal et lombaire, il n'existe pas d'adénopathies ni de splénomégalie. Deux examens vont orienter vers un diagnostic plus précis : la vitesse de sédimentation est à 110 à la première heure, il existe à l'électrophorèse un pic des gammas à 50 %. L'immunoelectrophorèse met en évidence une para-protéine de type Ig A. Il existe d'autre part une anémie à 3 650 000 globules rouges, une neutropénie à 4 800 globules blancs. C'est à cette date que nous voyons la malade avant tout traitement. Les résultats des examens caryotypiques sont groupés dans le tableau suivant. Les examens caryotypiques sont pratiqués à partir de la moëlle après 24 et 48 heures.

NOMBRE de CELLULES	NOMBRE de CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES ou REMANIES	CHROMOSOMES MANQUANTS
23	46		
1	43	2 marqueurs	A, E, F
2	45		C
1	46	1 marqueur	A
1	46	1 marqueur	B
1	46	1 marqueur	E
1	47	2 marqueurs	C
4	47	1 marqueur	
1	48	2 marqueurs	
TOTAL			
35			

Ces marqueurs sont pour la majorité de la taille d'un D, à centromères très distaux.

.....
O B S E R V A T I O N n° 37 : Monsieur CHA. ... Au.. Ce malade âgé de
..... 73 ans est hospitalisé dans le Service de
Clinique Médicale B de Monsieur le Professeur FRESSINAUD au mois de Novem-
bre 1970.

Il présentait alors une anémie à 3 440 000 avec leucocytose à 8 400. Le dosage de l'urée sanguine était à 0,92 g. Il existait une protéinurie globale et une dysglobulinémie. L'électrophorèse mettait en évidence un pic des gammas-globulines à 37 % avec baisse des albumines.

La rate n'était pas palpable, les aîtres ganglionnaires superficielles libres.

L'immuno)électrophorèse mettait en évidence une macro-globulinémie. Le frottis médullaire peu dense montrait une lymphocytose avec présence d'un placard de cellules lymphoréticulaires, un aspect en rouleau des hématies et une érythroblastopénie.

Les examens caryotypiques sont pratiqués à partir du sang et de la moëlle le 27 Novembre 1970.

Les cellules médullaires cultivées sous phytohémagglutinine donnent quelques résultats pathologiques.

NOMBRE de CELLULES	NOMBRE de CHROMOSOMES	CHROMOSOMES MANQUANTS
22	46	
2	45	G
1	45	E
2	44	G, G
1	44	E, D
1	44	E, F
3	43	D, E, E
TOTAL		
32		

CHAPITRE TROISIEME

ANALYSE DES RESULTATS DISCUSSION

A - Les LEUCEMIES MYELOÏDES CHRONIQUES =====

Nous avons rapporté 11 cas de leucémie myéloïde chronique, comprenant 4 femmes et 7 hommes. Malgré la faible importance de cet échantillonnage, la proportion élevée d'hommes atteints reflète les résultats trouvés dans la littérature où les hommes sont mentionnés en moyenne deux fois plus que les femmes.

Cinq sujets présentant une hyperleucocytose supérieure à 100 000 furent étudiés à partir du sang périphérique. Deux clones au moins furent mis en évidence : l'un à 46 normal et l'autre à 46 avec Ph¹. L'un des malades présentait en plus une tétraploïdie avec Philadelphie. Chez un autre, on notait également une tétraploïdie avec deux chromosomes Philadelphie et une endomitose.

Six leucémiques furent étudiés à partir de cultures médullaires. Tous possédaient un petit acrocentrique du Groupe G. Trois présentaient en plus des anomalies de nombre : hypodiploïdie pour deux d'entre eux avec perte d'un C dans 3 cellules pour l'un, dans deux cellules pour l'autre ; hyperdiploïdie pour le troisième avec gain d'un ou deux chromosomes du Groupe E ou F.

Nous avons classé à part, un peu artificiellement, les leucémies myéloïdes chroniques en transformation aiguë. Six malades répondent à cette catégorie : 4 hommes et deux femmes dont l'âge varie de 36 à 74 ans. Trois purent être étudiés avant et pendant la phase blastique, les trois autres seulement en période aiguë, dont deux uniquement à partir du sang périphérique. Le temps qui s'écoula entre le début de la maladie et l'envahissement blastique varie de 2 à 10 ans.

Photo 12 - Mitose dispersée et caryotype organisé d'une cellule à 46 chromosomes avec perte d'un C, acquisition d'un dicentrique et présence d'une endoré-duplication d'un B. (cas n° 12)

Photo 13 - Caryotype organisé d'une cellule à 46 chromosomes avec perte d'un E et acquisition d'un chromosome en anneau (cas n°32)

Photo 14 - Caryotype organisé d'une cellule à 45 chromosomes avec perte d'un chromosome Y (cas n° 34)

Madame LA. ... Ly... , présenta des myéloblastes dans le sang deux ans après les premiers symptômes de son hémopathie. Deux mois après les signes hématologiques, elle est vue sur le plan génétique à partir de culture médullaire. Trois groupes de cellules sont rencontrés : des cellules normales ; des cellules diploïdes ou hyperdiploïdes par l'acquisition d'un C, ayant un Ph¹ ; des cellules aneuploïdes, sans Ph¹, associant des modifications de nombre et de structure : présence d'iso 17, de dicentrique, d'endoréduplication d'un moyen , gain de chromosomes D.

Monsieur SC. ... Pi..., dont l'examen a été réalisé à partir du sang après 13 ans d'évolution, présentait une hyperdiploïdie avec Ph¹ et gain de deux marqueurs de la taille d'un D et d'un iso 17. L'anomalie est retrouvée dans 80 % des cellules étudiées.

Chez Monsieur BU. ... Lé..., vu une première fois après 10 ans d'évolution, le caryotype était de 46, XY, Ph¹. Trois mois après, il présentait des signes cliniques et hématologiques de transformation aiguë. Il ne fut revu sur le plan génétique qu'un an plus tard. On notait alors l'apparition de deux clones, l'un à 47 avec Ph¹ et un C surnuméraire, l'autre à 48 avec les anomalies précédentes plus un marqueur.

Madame LE. ... A.M.... conserva une formule caryotypique de leucémie myéloïde chronique pendant 3 ans. A partir de cette date, apparurent les signes de transformations aiguës, confirmés par l'étude génétique qui révéla la présence d'un iso 17 dans toutes les cellules porteuses d'un Ph¹.

Après 5 ans d'évolution, nous avons mis en évidence dans les cellules médullaires de Monsieur NE ... G... une lignée normale à 46, une à 46 avec Ph¹, une autre à 48 avec duplication du Ph¹, et acquisition d'un C. Trois mois après, on notait en plus l'apparition d'un iso 17.

Chez Monsieur PI. ... H..., une étude médullaire réalisée deux ans après le début de son hémopathie permit d'analyser une

évolution clonale par duplication puis triplication du Ph¹, avec acquisition successive de chromosomes C, D, F et d'iso 17, le nombre modal passant de 46 à 59.

Ces différentes modifications caryotypiques se retrouvent dans plusieurs observations relevées dans la littérature et illustrent la théorie de l'évolution clonale que nous développerons ultérieurement. Il faut toutefois souligner que le chromosome Philadelphie est retrouvé dans tous les cas.

En 1961, NOWELL et HUNGERFORD ont émis l'hypothèse de la disparition du Ph¹ au cours des transformations blastiques. Cette supposition ne se retrouve pas confirmée par l'ensemble des résultats.

Le CHROMOSOME PHILADELPHIE

Découvert en 1960 par NOWELL et HUNGERFORD, ce petit acrocentrique porteur de satellites peut être identifié avec un chromosome du groupe G dont la taille serait réduite de moitié par rapport à un acrocentrique normal du groupe 21-22. Cette réduction serait, semble-t-il, due à la perte du segment distal du bras long. Son appartenance au chromosome Y peut facilement être exclue du fait de sa découverte dans les deux sexes. Jusqu'à une date récente, la convergence de données cytologiques et biochimiques laissait supposer que cet élément appartenait au chromosome 21, ce même chromosome dont la triplication détermine la trisomie 21.

En comparant les taux des Phosphatases alcalines leucocytaires trouvés chez les trisomiques 21 et chez les malades atteints de L.M.C., on constate dans le premier cas des chiffres supérieurs à la normale (travaux de ALTER et Coll. 1962), alors qu'ils sont abaissés dans le deuxième (VALENTINE et Coll. 1951).

Il était donc tentant, de supposer, que sur le bras long du chromosome 21, se trouvent un ou plusieurs gènes qui régissent la synthèse des PAL. En fait, le problème est beaucoup plus complexe. En effet, le taux des PAL n'est pas toujours très élevé chez les trisomiques 21, de même dans les L.M.C. on constate souvent une augmentation des PAL surtout lors des rémissions et des transformations aiguës.

Récemment les travaux de PRIETO d'une part, et de CASPERSSON d'autre part, remettent en question l'identité du chromosome Philadelphie : il paraît acquis que ce chromosome n'est pas un 21 mais un 22. Cette dernière découverte a été réalisée grâce à la fixation chromosomique de divers produits fluorescents dont le principal est la moutarde à la quinacrine, cette dernière se fixant sur les séquences d'A.D.N. riches en guanine. L'étude en fluorescence des métaphases

colorées révèle que le long des chromatides se succèdent des zones plus ou moins brillantes, chaque paire chromosomique ayant un profil spécifique de fluorescence à la moutarde à la quinaérine.

Cette technique adaptée à l'étude des chromosomes 21 et 22 a montré que le "pattern" du chromosome présent en triple exemplaires dans la trisomie 21 n'est pas celui qui présente une délétion partielle dans la L.M.C.

Quelles sont les relations entre le Ph^1 et le phénomène leucémique ? ... D'abord, il est certain que le Ph^1 ne peut être mis en évidence que dans le sang périphérique et la moëlle, en aucune façon dans les autres cellules somatiques. C'est donc un élément qui se trouve dans les cellules du tissu hématopoïétique. Dans quelle lignée peut-il être présent ? ... Certainement dans la lignée myélocytaire, les myélocytes composant la majeure partie de la population leucémique.

Dans certains cas, sa présence dans les 100 % des cellules médullaires, alors que les cellules érythrocytaires en divisions sont nombreuses, prouve également son appartenance à cette lignée. De plus la coïncidence entre l'importance de mégacaryocytes et la présence dans les cellules polyploïdes de Ph^1 laissent à penser que ce dernier se trouve aussi dans la lignée mégacaryocytaire. Le Ph^1 surviendrait donc dans les trois lignées, myélocytaire, érythrocytaire et mégacaryocytaire (théorie de TOUGH et Coll.), ce qui prouverait en inversant le problème, l'unité d'origine de ces trois lignées, contrairement à l'hypothèse de FAUTREZ qui tend à démontrer l'indépendance de la lignée rouge.

Le nombre de cellules porteuses de Ph^1 varie suivant la nature de l'exemple effectué. D'après les caryotypes sanguins que nous avons réalisés, nous avons pu calculer des taux oscillant entre 20 et 60% de cellules à Ph^1 , chez des sujets dont la leucocytose s'élevait de 128 000 à 204 000 (sauf un cas à 32 800).

Ces écarts de pourcentage correspondent bien aux résultats trouvés dans la littérature. La présence de Ph¹ dans les cellules du sang est sous la dépendance de nombreux facteurs. Il faut d'abord tenir compte des conditions de technique. NOWELL et HUNGERFORD avaient remarqué que le nombre des cellules Ph¹ positives diminuait fortement entre la 48 et la 72ème heure. Nous-même nous bloquons les mitoses à 24 et 48 heures.

Par ailleurs, il est maintenant classique de noter la disparition du Ph¹ dans le sang périphérique lors des périodes de rémission. Notons également que le chiffre de la leucocytose, au moment du prélèvement n'est pas sans importance.

Pour TOUGHT, aucun chromosome Philadelphie ne pourra être retrouvé dans le sang si le nombre de globules blancs est inférieur à $20 \times 10^3 / \text{mm}^3$. En fait, nous avons constaté que cette donnée est parfaitement valable, sauf au moment des poussées blastiques où nous avons pu mettre en évidence des cellules Ph¹ positives avec une leucocytose à 9 000.

L'influence de la thérapeutique ne peut être ignorée, en particulier la radiothérapie splénique qui diminue considérablement et même annule les cellules sanguines porteuses d'anomalies. Si la chimiothérapie et les anti-mitotiques de synthèse peuvent ne pas apporter de changements, il faut cependant savoir que le nombre de cellules porteuses de Ph¹ peut diminuer ou s'accompagner de cassures ou d'anomalies nouvelles.

Par contre, dans la moëlle, qu'elle que soit la phase évolutive et les conditions thérapeutiques et hématologiques, le chromosome Philadelphie est toujours présent et retrouvé pour notre part dans 50 à 100 % des mitoses examinées.

SANDBERG et Coll., HANSCHKA et Coll. ainsi que FITZGERALD et Coll. (1963) ont insisté particulièrement sur cette "dichotomie chromosomique" entre la moëlle et le sang périphérique.

La constance de découverte du chromosome philadelphie dans la moëlle permet-elle d'affirmer sa présence dans toutes les leucémies myéloïdes chroniques. Les nombreuses observations rapportées tendent à l'affirmer. En particulier BERGER en 1963 rapporte 134 cas de leucémie chronique relevés dans la littérature : 116 fois est signalée la présence du chromosome philadelphie.

Personnellement, les résultats négatifs que nous avons obtenus et que nous ne rapportons pas dans ce présent travail, provenaient de sujets étudiés uniquement sur des cultures sanguines et pendant des phases de rémission. Chez tous les malades ayant un diagnostic hématologique certain et examiné, à partir de culture médullaire, nous avons trouvé des cellules Ph¹ positives.

Il faut cependant signaler des cas de leucémies myéloïdes chroniques authentiques ne présentant pas pour autant de Ph¹. Ce serait vrai pour les leucémies atteignant des enfants au-dessous de 3 ans. Après 3 ans, REISMAN et TRUJILLO considèrent que les signes sont identiques à ceux de l'adulte. De même les leucémies radio-induites, les myéloïdes subaiguës constitueraient une classe à part. Certains auteurs ont voulu identifier une nouvelle identité de leucémie myéloïde chronique en groupant des cas sans Ph¹ qui correspondaient à des formes d'évolution rapide, se transformant précocement et insensibles aux traitements (TIJO 1966).

La date d'apparition exacte du chromosome philadelphie au cours des leucémies myéloïdes est difficile à préciser. Il faut pourtant souligner le caractère acquis de cette anomalie comme le prouve l'étude de jumeaux monozygotes, où un seul des jumeaux est atteint. Parfois, la découverte de ce petit acrocentrique précède l'apparition des signes cliniques et hématologiques. C'est le cas de l'observation de KEMP (1963) qui a mis en évidence un chromosome philadelphie chez un malade porteur d'une polycythémie vraie qui évolua quelques temps après vers un tableau typique de leucémie myéloïde chronique. Cette constatation s'oppose à la théorie de SCHÖYER (1963) pour qui le chromosome philadelphie est une conséquence du processus leucémique.

Des cellules porteuses de chromosomes philadelphie peuvent être aneuploïdes. Une tendance hypodiploïde serait surtout le fait des phases chroniques, tandis que l'hyperdiploïdie accompagnerait les transformations aiguës. Plusieurs lignées peuvent coexister lors des transformations avec formation d'un clone majoritaire. Nous étudierons ce problème dans le chapitre consacré à l'évolution clonale.

Ce chromosome philadelphie trouvé pratiquement chez tous les sujets atteints de leucémie myéloïde chronique, est-il vraiment spécifique de cette hémopathie ou le retrouve-t-on dans d'autres affections ? NOWELL et HUNGERFORD l'ont recherché sans résultat positif chez trois sujets atteints de prolifération myéloïde atypique.

7 cas de syndromes myéloprolifératifs furent également étudiés sans succès. SANDBERG analysa 12 sujets présentant des tableaux analogues à la L.M.C. sans découvrir de Ph¹. De même SOLARI explora vainement une méplasie myéloïde.

Cependant, chez quelques sujets présentant un processus leucosique intéressant la lignée granulocytaire, il a pu être mis en évidence. C'est la conclusion des travaux de LUERS sur une leucémie myéloblastique subaiguë et une leucémie paramyéloblastique.

Par ailleurs, ILBERTY en 1961 et DENT en 1963 publièrent des observations de trisomiques 21 chez lesquels l'affection serait moins sévère qu'en général et qui présentaient un petit chromosome 21. De même HALL en 1963 retrouve chez des trisomiques 21 un G ayant subi une délétion ; ce chromosome serait sans doute un Y puisqu'il fut retrouvé chez les pères de ces sujets.

Quoiqu'il en soit, il faut noter le caractère constitutionnel des dernières anomalies rapportées, différence essentielle avec le chromosome philadelphie qui correspond à une anomalie acquise.

NOMBRE de FOIS qu'un GROUPE SURNUMERAIRE est TOUCHE

	A	B	C	D	E	F	G
N° 26			3	1			
N° 19			3				

Quatre autres malades présentent une aneuploïdie dans le sens hypodiploïde. Ce serait le mode d'évolution le plus fréquemment rencontré dans les formes myéloblastiques (Madame Cristina .CORTINAS de NAVA - 1969).

Les chromosomes manquants les plus fréquemment rencontrés intéressent les C, les G et les F. De plus, dans le cas n° 24, nous voyons apparaître de nombreuses modifications de structure conduisant à la présence d'anneaux et de marqueurs.

Dans les cellules de la malade n° 18, se retrouvent constamment des chromosomes minutes et des fragments difficiles à classer par rapport aux chromosomes normaux. La perte de ces derniers se fait suivant une évolution clonale précise sur laquelle nous reviendrons. Nous assistons en effet à la disparition progressive d'un ou deux éléments semblables auxquels s'ajoute la perte successive de chromosomes différents.

MODES PRINCIPAUX

	Nombre de mitoses	42	43	44	45	46	PS 46	An.St. 46	47
Cas n° 18	35		4	8	12	5	4		
Cas n° 23	17			2	3	8			4
Cas n° 24	34	1		5	1	24		1	
Cas n° 28	28			1	3	23			1

GROUPES TOUCHES

		A	B	C	D	E	F	G	
Cas n° 18	+								chromosomes minutes 8
	-			14		4	2	11	
Cas n° 23	+			4					
	-			2				5	
Cas n° 24	+								anneaux - fragments 3 4
	-			2		4	1	5	
Cas n° 28	+							1	
	-			1		2	1		

Une myélose proliférative étudiée lors de sa transformation aiguë a une tendance hyperdiploïde par acquisition de marqueurs se rapprochant de chromosomes C et D.

M O D E S P R I N C I P A U X

	Nombre de mitoses	46	PS 46	An.St. 46	47	48
Cas n° 27	53	25	3	1	3	21

G R O U P E S T O U C H E S

		A	B	C	D	E	F	G
Cas n° 27	+			24	2			1
	-			1			1	

Les 20ème et 21ème observations concernent deux femmes atteintes de leucémie aiguë paramyéloblastique. L'une vue sans traitement, présentait deux clones : l'un normal à 46, l'autre à 45 avec perte d'un C.

L'examen de la deuxième malade, traitée uniquement par corticoïdes donna des résultats plus diffus : à côté de 12 cellules normales, on remarquait des remaniements de nombre dans des cellules euploïdes ou aneuploïdes.

- 2 à 46 avaient perdu deux C et un E mais acquis deux G et un F
- 1 à 46 avait perdu un C et acquis un G
- 3 à 45 avaient un C en moins
- 1 à 47 avait acquis un F.

M O D E S P R I N C I P A U X

	Nombre de mitoses	45	46	PS 46	47
Cas n° 20	20	3	17	1	
Cas n° 21	19	3	12	3	1

G R O U P E S T O U C H E S

		A	B	C	D	E	F	G
Cas n° 20	+							
	-							3
Cas n° 21	+						3	3
	-			6		2		

Il faut signaler dans ces derniers résultats la structure des G supplémentaires ; en effet, dans trois cas, se trouve bien un petit acrocentrique mais paraissant plus petit que dans ceux d'un clone normal et évoquant un philadelphie.

Or LUERS en 1963 publie un cas de leucémie paramyéloblastique dans lequel il note à côté d'anomalies diverses, la présence d'un philadelphie comme seule anomalie systématisable.

Ce serait également le cas d'une leucémie subaiguë rapportée par le même auteur. Il serait donc possible de trouver le chromosome philadelphie dans des leucémies qui ne seraient nullement des myéloïdes chroniques. Cependant la différence entre une myéloblastique aiguë et une myéloïde chronique en poussée blastique est parfois délicate. D'autre part, tous les cas dans lesquels le Ph¹ a été mis en

évidence correspondent à des processus leucémiques touchant la lignée granulocytaire. Ces résultats ne peuvent donc diminuer l'importance donnée au chromosome philadelphie au cours des leucémies myéloïdes chroniques.

Nous avons aussi examiné les cellules médullaires d'un homme de 75 ans ayant 69,50 % de plasmocytes et de cellules plasmocytoides dans la moëlle.

A peine 1/3 des cellules examinées étaient normales. Les autres étaient toutes hypodiploïdes : perte anarchique de chromosomes, avec cependant, une prédominance pour le groupe C. Le nombre modal variait de 40 à 45.

MODES PRINCIPAUX

	Nombre de mitoses	40	41	42	43	44	45	46
Cas n° 25	13	1	1	1	1	1	4	4

GROUPES TOUCHES

	A	B	C	D	E	F	G
Cas n° 25	2		4	2	4	2	2

Des anomalies diverses ont été décrites dans les myélomes, mais rares sont les cas de leucémies à plasmocytes avec modifications chromosomiques.

En 1964, CARDINI avait observé dans cette sorte de leucose un clone à 52 chromosomes, par acquisition de 4 C, 1 D et 1 F.

Plus récemment, en 1970, ce même auteur publie un autre cas, caractérisé par un clone majoritaire constitué de cellules hypodiploïdes à 45 chromosomes : il y aurait perte de deux C et d'un D avec acquisition d'une marqueur acrocentrique et apparition d'une trisomie F.

La clinique de cette observation présente certains points communs avec la nôtre. Dans les deux cas, il s'agit d'un homme au-dessus de 60 ans, ayant au début éprouvé une asthénie. L'anémie et l'hyperleucocytose sont moins marquées chez notre malade, mais le taux des plasmocytes est également élevé. On constate une protéinurie majeure et une hypoprotéïnémie. L'immuno-électrophorèse révèle la présence de chaînes type Kappa. Par contre, contrairement à l'observation de CARDINI, nous n'avons ni hépatomégalie, ni splénomégalie, ni anomalie osseuse clinique ou radiologique.

La 22ème observation relate l'étude d'une leucose aiguë à promyélocytes, chez une femme de 38 ans, dont l'évolution fut très rapide, puis que le décès est survenu deux mois après l'apparition des premiers signes cliniques. Une étude caryotypique médullaire met en évidence 50 % d'aneuploïdie ; trois sortes de lignées sont présentes :

- une lignée normale à 46
- une hypodiploïdie avec un nombre modal compris entre 38 et 45 caractérisée par une perte anarchique de chromosomes.
- un clone hyperdiploïde à 47 par acquisition d'un C
- une polydiploïdie à 92.

MODES PRINCIPAUX

	Nombre de mitoses	< 42	42	43	44	45	46	47	...	92
Cas n° 22	22	1	1			2	15	2		1

GROUPES TOUCHES

		A	B	C	D	E	F	G
Cas n° 22	+			2	1			
	-			1			2	

On retrouve dans la littérature cinq cas de leucémies promyélocytaïres rapportés d'une façon imprécise par FORTEZZA en 1962, mais d'où l'on peut retenir le fort pourcentage de cellules aneuploïdes. BERGER en 1962, observe un enfant de 7 ans porteur de cette affection. L'évolution est très rapidement fatale en un mois. Il constate des cellules normales à 46 et une à 45 par perte d'un E.

Madame Cristina CORTINAS de NAVA a eu l'occasion d'étudier 3 cas identiques : chez l'un, elle mentionne un clone à 47 par acquisition d'un C, comme dans notre observation personnelle.

Tous ces cas ont eu une évolution ultra rapide.

Toutes les leucoses aiguës n'engendrent pas d'anomalies chromosomiques et, quand ces dernières existent, elles sont souvent très anarchiques. Il se peut que cette anarchie corresponde en fait à des variétés biologiques différentes que les critères hématologiques ne peuvent distinguer. Néanmoins, il est très difficile de donner des résultats cohérents. Il ne semble y avoir aucun rapport entre l'évolutivité clinique et hématologique et l'importance des anomalies caryotypiques.

BERGER rapporte 64 cas de leucémies myéloblastiques aiguës parmi lesquels seuls 24 sont porteurs d'anomalies. L'anomalie la plus fréquemment rencontrée porte sur les chromosomes du groupe C, soit par excès, soit par défaut.

Ainsi BAIKIE rapporte en 1961 une observation où il a mis en évidence 7 chromosomes C surnuméraires.

De même VINCENT, WARKANY, ELVES et WEINSTEIN ont trouvé des anomalies portant principalement sur des moyens.

HUNGERFORD et NOWELL (1962) ont rapporté trois cas avec un chromosome C en excès.

KEMP (1961) aurait signalé l'acquisition d'un X : en fait le malade ne répond pas du tout au tableau d'un XXY; aucun signe de Klinefelter n'est mis en évidence. Il s'agirait donc plutôt d'un C surnuméraire, peut-être un 6, ce dernier étant fort voisin d'un X.

Madame Cristina CORTINAS de NAVA a étudié 16 malades porteurs de L.M.A. : 6 cas se sont révélés normaux ; 4 cas présentaient une anomalie portant sur un chromosome moyen, 3 par excès, et un par défaut.

FORD en 1960 avait observé un clone à 48 avec un chromosome C et un petit acrocentrique en excès. Ce dernier groupe cité serait le plus fréquemment atteint après celui des moyens.

RUFFIE et LEJEUNE en 1962, décrivent une mosaïque 46/45 par perte d'un G. Ce chromosome G qui pourrait être un 21 permettrait d'ébaucher l'hypothèse d'une relation entre les leucémies myéloïdes chroniques dans lesquelles sont constatées une délétion partielle du 21 et les leucoses myéloblastiques aiguës où l'on assiste à une délétion totale. Les cas, comme ceux de FORTEZZA BOVER où se trouvent des chromosomes "minutés" seraient de formes de transition.

NOWEL rapporte un cas avec des cellules à 47 par acquisition d'un minute et ROSS décrit chez une trisomique 21, la présence de 7 acrocentriques 21-22.

Le groupe D peut également être touché comme l'illustrent les observations de deux malades de KINLOUGH et ROBSON (1961).

Par contre les groupes A et B sont rarement concernés.

Le phénomène d'endoréduplication n'est pas négligeable au cours des leucémies où il se retrouve avec une fréquence supérieure à celle constatée normalement.

BOTTURA et FERRARI signalent en 1963 une tendance à l'endomitose. En 1964, FRIEDMANN et Coll. publient un article sur l'endoréduplication des chromosomes, sujet traité également la même année par HOUSTON et Coll.

REISMANN a constaté une endoréduplication dans 19 cellules sur 120 examinées, dans une leucémie à monoblastes, catégorie de leucose qui, par ailleurs, a fait l'objet de très rares publications étant donné la pauvreté des signes caryotypiques trouvés habituellement.

Nous avons examiné également un enfant de 12 ans porteur d'une leucémie lymphoblastique aiguë et chez lequel nous avons mis en évidence une très nette proportion (45 %) de cellules hypodiploïdes, possédant de 42 à 45 chromosomes, avec perte prédominant sur les C, D et G.

M O D E S P R I N C I P A U X

	Nombre de mitoses	42	43	44	45	46	47
Cas n° 29	16	2	1	1	3	7	2

GROUPES TOUCHES

		A	B	C	D	E	F	G
Cas n° 29	+			1		1		
	-			4	3	1	1	4

Il faut noter le contraste entre les leucémies lymphoïdes chroniques au cours desquelles l'expression caryotypique est pratiquement normale et les leucémies lymphoblastiques qui peuvent engendrer des anomalies chromosomiques.

SANDBERG et Coll. (1961) et PEARSON et Coll. (1963) observent une grande fréquence de l'aneuploïdie.

HUNGERFORD et NOWEL en 1961 constatent des anomalies diverses dans 4 cas. En 1962, de GROUCHY et LAMY rapportent un cas comportant la délétion partielle d'un C (sans doute un 10).

LEJEUNE signale une observation identique en 1965.

SANDBERG (1961), BRIEDLER et MURPHY (1963) étudièrent des trisomiques 21 atteints de L.L.A., et mirent en évidence des cellules à 47, 48, 49, 50 et 51 chromosomes.

BERGER (1963) rapporte trois observations personnelles dont le nombre modal était à 46. Dans un cas il constate un petit acrocentrique voisin d'un philadelphie.

Si une forte hyperdiploïdie est surtout caractéristique des leucémies lymphoblastiques aiguës, nous retrouvons cependant trois cas publiés par Madame Cristina CORTINAS de NAVA faisant mention d'hypodiploïdie se rapprochant ainsi de notre observation.

C - CAS PARTICULIERS

=====

Cinq malades ont eu un diagnostic difficilement étiqueté ; quatre d'entre eux se présentèrent comme des lympho ou des réticulosarcomes.

Une malade de 60 ans présenta une réaction de la lignée lymphoïde avec expression ganglionnaire. L'étude caryotypique révéla une tendance hyperdiploïde avec acquisition de chromosomes variés, seul un clone semblait mieux individualisé par l'acquisition de 2 C, d'un chromosome en anneau et de deux fragments inclassables.

L'étude de deux autres malades mit en évidence une hypodiploïdie dans plus d'un tiers des cellules examinées chez le 1er sujet et dans la moitié de celles du deuxième.

Le premier malade présentait une forte infiltration de cellules réticulaires dans sa moëlle ; les chromosomes manquants appartenaient surtout aux groupes C et E.

Chez le deuxième, le diagnostic fut posé entre un lympho ou un réticulosarcome ; les groupes les plus touchés concernaient les C et les F.

MODES PRINCIPAUX

	Nombre de mitoses	44	45	46
cas n° 33	36	3	7	26
cas n° 31	12	2	2	8

GROUPES TOUCHES

(par défaut)

	A	B	C	D	E	F	G
cas n° 33			4	1	4	2	2
cas n° 31			2	1	1	2	

Un quatrième malade avait une moëlle riche en cellules blastiques de types différents avec prédominance des mégakaryoblastes.

L'étude caryotypique ne mit pas en évidence d'anomalies de nombre, mais des anomalies de structure dans trois cellules sur 7 examinables. Dans deux cellules, il y avait une perte d'un chromosome E et l'acquisition d'un anneau.

Un homme de 87 ans, présentant une hyperleucocytose à 23 000 avec 18,5 % de myélocytes, avait dans le sang périphérique un clone normal à 46 et des cellules hypodiploïdiques non systématisables.

Par contre, dans sa moëlle coexistaient deux clones, l'un normal à 46 et l'autre à 45 avec perte systématique d'un chromosome G, identifiable à l'Y. Nous avons relevé dans la littérature plusieurs cas, où la perte d'un Y était signalée mais il s'agissait toujours de sujets atteints de leucémie myéloïde chronique dont les cellules atteintes étaient porteuses d'un philadelphie.

Ainsi ATKIN et TAYLOR en 1962 signalent la coexistence de deux clones 46, XY et 45, X, Ph¹ ; de même ENGEL en 1965, LAWLER et GALTON en 1966 rapportent 3 cas analogues et TOUGH deux cas. De GROUCHY et Cristina CORTINAS de Nava en 1966, deux cas. ELVES (1967), PEDERSEN (1968), TANZER (1970) firent les mêmes constatations. Dernièrement BAUTERS (1970) publia trois observations concernant ce problème.

Ces malades auraient une évolution clinique plus longue. L'hyperleucocytose est plus faible que dans la normale des L.M.C., le taux des P.A.L. est nul ou très abaissé, la splénomégalie est absente, la fertilité est réduite, jusqu'à l'azoospermie. Ce dernier caractère est discuté et non retenu par BAUTER. En effet, sur les 14 cas connus actuellement, cinq n'apportent aucune précision sur les données familiales ; parmi les 9 malades restant, deux sont célibataires, cinq ont eu des enfants avec en majorité des fils, et deux seulement sont mariés sans enfants.

D - Les GAMMAPATHIES

Nous rapportons trois observations de gammopathies dont deux myélomes multiples et une macroglobulinémie de Waldenström.

a) Myélome multiple

L'observation n° 35 concerne un homme de 70 ans porteur d'un myélome type Ig G. L'étude du caryotype médullaire de ce malade met en évidence une tendance hypodiploïde avec pertes de chromosomes des groupes C, E et F. Une cellule hyperdiploïde à 52 possède en excès pratiquement un chromosome de chaque groupe sauf un F.

Une femme de 59 ans présentait un myélome Ig A. L'étude des cellules médullaires a montré des caryotypes hypo et hyperdiploïdes, avec, dans ces deux sortes de clones, des marqueurs supplémentaires voisins de grands D.

MODES PRINCIPAUX

	Nombre de mitoses	43	44	45	46	An.St. 46 PS	47	48	...	52
Cas n° 35	17	2		2	12					1
Cas n° 36	35	1		2	23	3	5	1		

GROUPES TOUCHES

		A	B	C	D	E	F	G	
cas n° 35	+	1	1	1	1	1		1	chromosome minute
	-			4		3	1		
cas n° 36	+								Marqueurs : 10
	-	2	1	3		2	1		

L'expression génétique du myélome multiple se traduit par une aneuploïdie généralement par excès de chromosomes. Les hypodiploïdies ne sont pas inconnues et peuvent coexister avec des hyperdiploïdies comme le révèlent plusieurs observations de la littérature. Le groupe C serait le plus souvent remanié et l'apparition de marqueurs a été citée.

- Quelques observations sans traduction caryotypique ont été signalées comme l'illustrent les deux cas de BAIKIE en 1959, les trois malades de BOTTURA et FERRARI en 1962 et un cas de DAS et AIKAT en 19677.
- Des hypodiploïdies sont mentionnées comme signe majeur chez une malade de BOTTURA (1962), porteuse d'un clone à 45 par perte d'un petit acrocentrique. De même CASTOLDI et Coll. en 1963 mettent en évidence un clone à 44 par perte d'un D et acquisition d'un marqueur moyen métacentrique.
- Notre observation n° 35 se caractérise également par une hypodiploïdie dominante touchant surtout les chromosomes des groupes C et E.
- DAS et AIKAT décrivent deux cas hypodiploïdes à 44 et 45 chromosomes avec atteinte des groupes A et C dans le 1er cas et des groupes A et G dans le 2ème. Ces auteurs ont trouvé par ailleurs deux observations

avec hyperdiploïdie, l'une ayant un clone à 48 avec remaniement d'un B et acquisition d'un C, l'autre présentant des clones de 47 à 53 chromosomes.

- LEWIS et Coll. en 1963 et 1964 publièrent 2 observations d'hyperdiploïdies avec un nombre modal à 75 pour la première, et des clones évoluant de 60 à 85 pour la seconde par acquisition progressive de surnuméraires.
- TASSONI et Coll. (1967) sur 14 malades observés, rapportent 6 cas d'hyperdiploïdie et 8 cas caractérisés, 7 fois par des marqueurs télocentriques, et une fois par un submétacentrique.

Pour notre part, le cas n° 36 est remarquable par la présence dans la quasi-totalité des mitoses anormales, de chromosomes marqueurs très distaux, voisins de chromosomes D.

En 1969, Madame CORTINAS de NAVA relate le cas d'une gammopathie biclonale (IgA, Ig G) dont l'examen a mis en évidence sur 32 cellules, six anormales, deux par acquisition d'un D et deux autres par endoréduplication de ce D surnuméraire.

b) Macroglobulinémie de Waldenström

Monsieur CH ... A.... avait une macroglobulinémie dont l'étude caryotypique a mis en évidence une hypodiploïdie avec perte préférentielle des E, des D et des G.

MODES PRINCIPAUX

	Nombre de mitoses	43	44	45	46
cas n° 37	32	3	4	3	22

CHROMOSOMES MANQUANTS

	A	B	C	D	E	F	G
cas n° 37				4	6	1	4

Dans la macroglobulinémie de Waldenström, la tendance aneuploïde serait moins prononcée que pour le myélome multiple. La présence d'un marqueur dit chromosome "W", voisin d'un chromosome 2 mais plus distal, n'est pas retrouvée d'une façon constante dans toutes les observations, cependant quelques auteurs en font mention :

- En 1961, BOTTURA, FERRARI et VEIGA sont les premiers à mettre en évidence cette anomalie, chez un malade de 71 ans. Sur 100 cellules médullaires examinées, ils constatèrent que 51 étaient porteuses d'un clone à 47 ; parmi ces dernières 44 avaient pour formule 47, XX, W+.
- La même année, GERMANN et Coll. retrouvèrent ce même chromosome "W" dans 4 cellules sur 90 obtenues à partir du sang périphérique de leur malade..
- BENIRSCHKE et Coll. en 1962 retrouvent dans 12 cellules sur 48 analysées un clone à 47, XX, W+.
- ELVES et ISRAELS en 1963 mettent en évidence 3 cellules sur 160 avec un marqueur.
- PFEIFFER et Coll. (1962) , FERGUSON et Mac KAY (1963); SIEBNER et Coll. (1965) ont constaté la même formule caryotypique. Une systématisation aussi précise n'est pas toujours mise en évidence.
- Ainsi BROUSTET et Coll. en 1966 trouvèrent des marqueurs au cours de l'analyse de 16 malades, mais tous différents dans chaque cas.
- BLAKE en 1966, rapporte un cas de macroglobulinémie associé à un lympho-sarcome, avec présence d'un marqueur médian.

- FERGUSSON et Mac KAY signalent un cas, HOUSTON deux cas, et Madame CORTINAS de NAVA 4 cas sur 9, sans anomalie. Pour notre part, 3 cas sont à inclure dans cette catégorie.
- HOUSTON et PFEIFFER mettent en évidence des anomalies diverses portant sur le groupe C dans 5 cas.
- Madame CORTINAS de NAVA note dans 5 cas des anomalies diverses. D'abord un clone à 45 avec pertes dans différents groupes (cas se rapprochant de notre propre observation); puis une délétion partielle des bras longs d'un C avec un G surnuméraire et par deux fois des chromosomes 2 remaniés ; dans un autre cas, une cellule avait un 2 plus grand que normalement et une autre un dicentrique ; un quatrième malade possédait une cellule avec un G surnuméraire et un cinquième sujet présentait des chromosomes anormaux dans une cellule et des surnuméraires (B, F ou G) dans 4 autres.

Que faut-il penser des remaniements observés dans les gammopathies et plus spécialement des marqueurs ? Ces derniers sont certes présents dans un grand nombre de cas, mais leur structure est très variable d'un sujet à l'autre, et souvent chez le même malade.

Leur présence est-elle en rapport avec les modifications des immuno-globulines ? Leur découverte dans des processus néoplasiques ne mettant nullement en jeu la synthèse des globulines repose le problème.

De même le type de cellule contenant les anomalies n'est pas encore défini, une origine plasmocytaire dans les myélomes multiples et lymphocytaire dans la macroglobulinémie est proposée.

CHAPITRE QUATRIEME

MECANIQUE CHROMOSOMIQUE

A - L'EVOLUTION CLONALE

=====

Un clone cellulaire spécifique, responsable d'un processus malin donné, la leucémie myéloïde chronique, a été individualisé grâce à la découverte du chromosome Philadelphie.

L'acquisition et la duplication successives de chromosomes chez une trisomique 21, porteuse d'une leucoblastose congénitale, confirmée leucémie myéloblastique 5 mois après la naissance, permirent à LEJEUNE en 1963 de montrer la formation d'une évolution caryotypique.

L'étude génétique de cette enfant se résume dans le tableau suivant :

Nombre de CHROMOSOMES	CARYOTYPE	Nombre de CELLULES
47	Tri 21	22
48	Tri 21 + 1V	3
49	Tri 21 + 2V	1
50	Tri 21 + 2V + 1T	1
51	Tri 21 + 2V + 2T	1
52	Tri 21 + 2V + 2T + 1M	3
53	Tri 21 + 2V + 2T + 2M	7
54	Tri 21 + 2V + 2T + 2M + 1C	36
55	Tri 21 + 2V + 2T + 2M + 2C	3
62	Tri 21 + 2V + 2T + 2M + 2C + 18 + 5M + 2	1
		TOTAL : 78

Les symboles utilisés, décrits dans un précédent travail de LEJEUNE, GAUTIER et TURPIN en 1959, représentent :

V = le groupe (21-22) ; T = le groupe (13-15) ;
M = le groupe (6-12 X) ; C = le groupe (19-20).

Chaque nombre de chromosomes correspond à un caryotype p particulier. D'une catégorie à l'autre la différence résulte de la présence d'un surnuméraire, puis de deux surnuméraires identiques.

L'étude des remaniements caryotypiques observés au cours des leucémies permet de discerner trois grands modèles d'évolution ; peuvent exister :

- soit des modifications de structure
- soit des modifications de nombre
- soit des modifications de structure et de nombre associées.

1er Modèle : Remaniements de structure

Tout chromosome remanié aboutit à la formation d'un chromosome anormal dit "marqueur".

Le plus caractéristique de ces marqueurs est le chromosome Philadelphie qui résulte de la délétion partielle des bras longs d'un chromosome G.

- Nous l'avons retrouvé, comme seule anomalie, dans 63 cellules sur 168 étudiées chez les leucémiques chroniques que nous avons rapportées précédemment.
- Ce chromosome Philadelphie était en double exemplaire dans une tétraploïdie mise en évidence chez un malade présentant 55 % de cellules à Ph¹ dans son sang périphérique (cas n° 4).
- L'évolution caryotypique d'une L.M.C. peut se faire par duplication ou triplification du Ph¹. Toutefois, cette duplication est rarement isolée et s'accompagne la plupart du temps de remaniements chromoso-

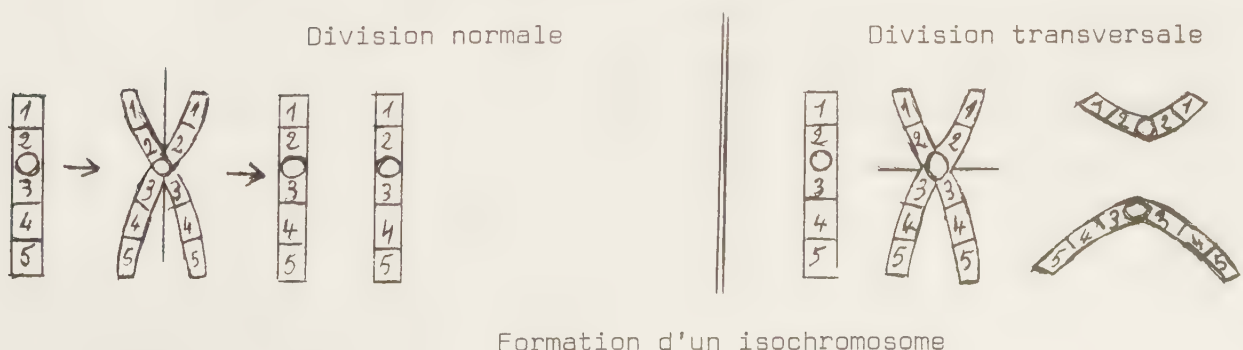
miques. Dans l'observation n° 16, la duplication du Ph¹ s'accompagne de l'acquisition d'un C. Chez ce même malade, furent trouvés lors d'un deuxième examen des clones Ph¹, iso 17.

- la formation d'un isochromosome pour les bras longs d'un 17 coexiste également avec un chromosome Philadelphie chez une malade atteinte de L.M.C. en transformation aiguë (cas n° 15). Lors d'un examen précédent, une endomitose avec Philadelphie avait été mise en évidence.
- l'apparition d'iso 17 fut également observée dans trois cellules d'un malade porteur d'une L.M.C. en transformation aiguë (cas n° 17). Cette anomalie s'accompagnait d'un Ph¹ et de deux autres marqueurs voisins du chromosome D.

Ces isochromosomes sont dus à une erreur de division des chromosomes. En effet, normalement après duplication des chromosomes, les chromatides et les centromères se séparent ensemble longitudinalement. Les chromosomes filles qui en sont issus sont identiques entre eux, mais leurs bras ont des propriétés génétiques différentes (le bagage génique du bras court n'est pas analogue à celui du bras long).

Si la division du centromère est transversale, les deux chromosomes qui en résultent, diffèrent l'un de l'autre ; chacun est composé de deux bras de même longueur, par conséquent la même identité génétique.

Ce type de chromosome aberrant est dénommé isochromosome.



Une autre malade ayant un iso 17 s'accompagnait de nombreuses anomalies et sera étudiée lors du dernier modèle d'évolution.

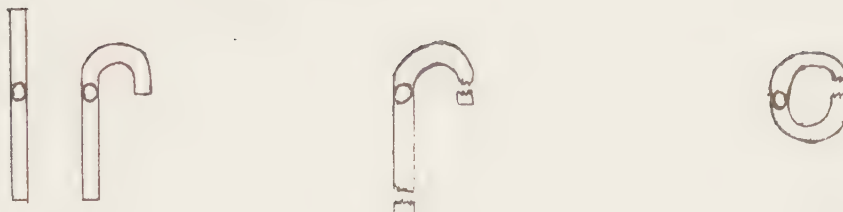
Sur 4 cas de leucémies myéloïdes chroniques en transformation aiguë où fut trouvé un iso 17, nous avons eu connaissance de l'évolution ultérieure de la maladie pour les deux malades les plus âgés (63 et 74 ans). L'issue fut fatale très rapidement après la mise en évidence de l'anomalie.

- D'autres marqueurs, tels les anneaux et les chromosomes "minutes" furent trouvés au cours de leucoses aiguës.
- Chez un malade (cas n° 30), la formation d'un anneau est associée à l'acquisition de deux chromosomes.
- Dans deux autres cas (n° 24 et n° 32), l'apparition d'un anneau s'accompagne d'une hypodiploïdie. La présence d'un anneau serait pourtant dans la littérature plus fréquente dans des cellules hyperdiploïdes que dans des cellules hypodiploïdes.

Ces trois malades sont décédés peu de temps après l'étude génétique mettant en évidence ce remaniement.

La formation de cet anneau s'effectue par la jonction de deux extrémités cassées.

Dès 1932, MULLER avait postulé la présence d'une structure chromosomale terminale, aussi utile que le centromère pour la conservation de l'individualité du chromosome. Cette structure correspond au télomère. Si un chromosome se trouve brisé au niveau de ses deux télomères, les deux extrémités atteintes peuvent s'unir pour former un anneau. Ces chromosomes en anneau sont surtout fréquents après des irradiations, dans des tumeurs, ou chez des sujets porteurs de dysgénésie gonadique.



Formation d'une chromosome en anneau

- Dans l'observation n° 18, toutes les mitoses ont un ou deux éléments surnuméraires, soit des chromosomes "minutes", soit des fragments inidentifiables (voir 3ème modèle).
- Une myélose proliférative (n° 27) et une leucose aiguë myéloblastique (cas n° 19) furent toutes deux caractérisées par des mitoses hyperdiploïdes, avec l'apparition de marqueurs ressemblant vaguement à des chromosomes A, C ou D.

2ème Modèle : Remaniements de nombre

Ces remaniements peuvent s'opérer par excès ou par défaut, ou des deux façons à la fois.

Une leucémie aiguë à paramyéloblastes, une à plasmocytes; deux réticulosarcomes probables et une macroglobulinémie de Waldenström furent caractérisés par des mitoses hypodiploïdes par perte apparemment anarchique de chromosomes, sans aucune acquisition normale ou anormale.

- Dans l'observation n° 20, deux sortes de clones sont en présence, l'un à 46, l'autre à 45 par perte d'un G.
- La 3ème observation permet d'évoquer l'hypothèse de deux tentatives d'évolution :

En effet à partir d'une cellule normale, nous pouvons observer la perte d'un C ou d'un F, ce qui amène ensuite à deux sortes de caryotypes à 44 soit F^- et E^- , soit C^- et D^- (fig. 1)

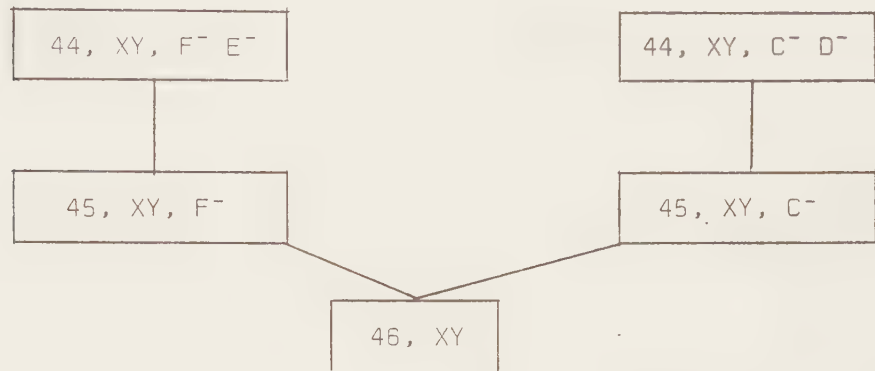


Fig. 1

- L'étude n° 33 met en évidence une perte chromosomique touchant presque tous les groupes. Pourtant une lignée majoritaire se dégage de ces mitoses hypodiploïdes :

46, XY

45, XY, E⁻

44, XY, E⁻, C⁻

- Il est difficile de trouver une solution logique chez Monsieur MA. .. Em. atteint de leucémie aiguë à plasmocytes. Une hyperdiploïdie est présente dans les 3/4 des mitoses, mais la perte chromosomique se fait dans n'importe quel groupe, on peut seulement constater que les C sont les plus atteints.
- L'étude caryotypique d'un malade atteint de Waldenström se caractérise par une hypodiploïdie qui évolue suivant la fig. n° 2.

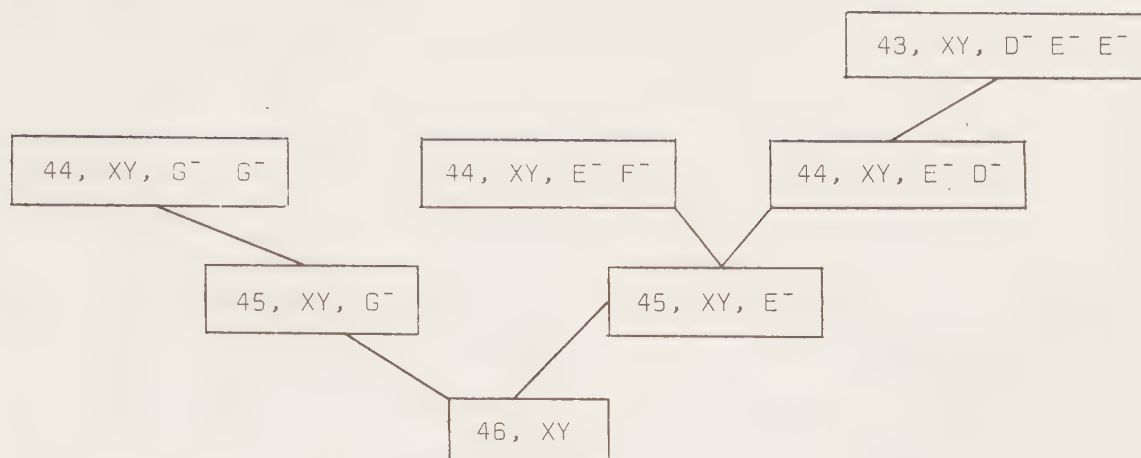


Fig. 2

Dans cette évolution, à départ buissonnant, se détache une voie évolutive principale caractérisée par la perte d'un E, puis d'un E et d'un D, enfin deux E et un D.

- Un cas particulier (n° 34) sans étiquette hématologique, se distingue par un clone hypodiploïde par perte systématique d'un Y.
- Cinq malades atteints de leucémie aiguë myéloblastique ont des mitoses remaniées par perte et acquisition de chromosomes.

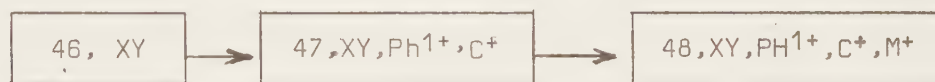
Ainsi, Mme DE ... Ge. (n° 21) possède des cellules euploïdes ayant perdu un C et acquis un G, d'autres ayant perdu deux C et un E et acquis deux G et un F. C'est un mode fréquent d'évolution clonale au cours des leucoses.

- Une leucémie aiguë lymphoblastique se caractérise par une hypodiploïdie frappant surtout les groupes C et D.
- L'évolution d'un myélome type Ig G fait intervenir une perte successive d'un C, puis d'un C et d'un E, enfin d'un C, d'un E et d'un G avec acquisition dans une cellule d'un chromosome minute.

3ème Modèle : Remaniements de structure et de nombre
.....

C'est la forme la plus souvent reocontrée et particulièrement caractéristique de l'évolution des leucémies myéloïdes chroniques.

- Ainsi deux malades (n° 8 et 9) atteints de L.M.C. ayant reçu du Busulfan et ayant cliniquement de commun une splénomégalie, étaient caractérisés génétiquement par un clone dominant hypodiploïde par perte d'un C associé à Ph¹. Chez l'un d'eux, une autre tentative d'évolution, par perte d'un D ou bien d'un C, constituait une lignée minoritaire.
- Un troisième malade (n° 7) sans splénomégalie, traité au busulfan, évolue par acquisition de surnuméraire sans voie prépondérante lors de l'examen.
- L'acquisition d'un chromosome C au cours de L.M.C. fut retrouvée d'une manière comstante chez trois malades :
 - . dans le cas n° 13 , nous constatons que 14 cellules sur 32 possèdent ce C surnuméraire ; à partir de ces mitoses se forme un autre clone par acquisition d'un marqueur.

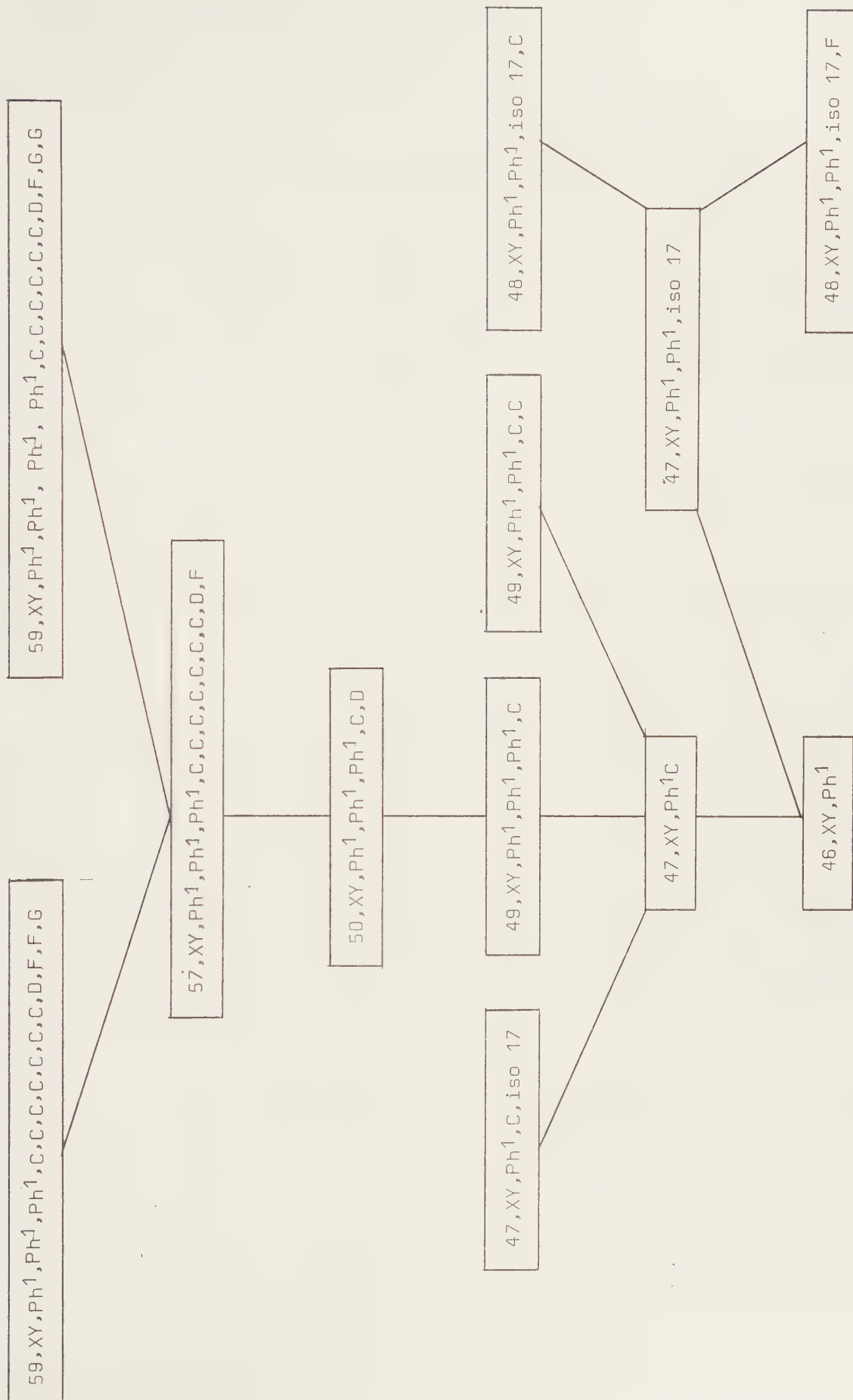


- Après 5 ans d'évolution, le caryotype de Mr NE ... Ga. révèle une duplication du Ph¹ avec acquisition d'un C d'une part, et des cellules avec Ph¹ et iso 17 d'autre part. L'examen clinique met en évidence une hépatomégalie avec splénomégalie, la basophilie est élevée (12,5 %).

Bien que ne présentant pas de C surnuméraire dans leur formule caryotypique, deux malades ont quelques parentés cliniques et hématologiques avec ce dernier cas.

- En effet, l'observation de Mr S. ... Pi. rapporte également le cas d'une L.M.C. en transformation aiguë avec hépatomégalie et basophilie. L'examen caryotypique révèle deux sortes de lignées cellulaires, l'une à 46 normale, l'autre à 49 avec Ph¹, iso 17 et deux marqueurs de la taille d'un D.
- Une autre malade atteinte d'une L.M.C. en transformation aiguë avec basophilie et splénomégalie (n° 12) présente sur le plan caryotypique la présence de Ph¹ et d'iso 17 avec acquisition de D surnuméraire et de dicentriques, conséquences probables de la cobaltothérapie administrée à cette femme.

L'acquisition progressive de plusieurs chromosomes surnuméraires, suivis de leur duplication ou triplification successive caractérise l'évolution clonale de Pr PI. ... H. (n° 14) mise en évidence à partir de cellules médullaires deux ans après la découverte de sa maladie (fig. 3). Ce clone est composé de cellules hyperdiploïdes comprenant entre 47 et 59 chromosomes. Une lignée principale se constitue par duplication et triplification du Ph¹ avec acquisition et duplication de chromosomes C, D et F.



D'autres tentatives évolutives constituent des voies secondaires caractérisées surtout par l'acquisition d'iso 17.

- Une leucose aiguë myéloblastique (n° 19) s'individualise par une hyperdiploïdie comprise entre 54 et 57 chromosomes par acquisition constante de marqueurs identiques voisins l'un d'un A, l'autre d'un B, et la duplication et la triplification de surnuméraires des groupes C, E et G.
- Une autre L.A.M. se caractérise par une hyperdiploïdie, par acquisition de marqueurs ; ces derniers sont de la taille de chromosomes C ou D.
- Deux malades (n° 30 et 32) présentant des hémopathies aiguës ont acquis comme anomalie majeure un chromosome en anneau.

La perte de chromosomes avec acquisition de chromosomes surnuméraires normaux ou remaniés a été observée principalement chez deux malades atteints de leucose aiguë myéloblastique :

- Madame HA ... Ma. (n° 18) présente une hypodiploïdie par perte progressive d'un, puis de deux chromosomes semblables, tandis que dans chaque cellule apparaît l'acquisition de chromosomes "minutes" ou de fragments mal déterminés. Ainsi se détache une lignée caractérisée par l'acquisition de deux chromosomes "minutes" et la perte successive de G, de C et de E. Il n'y a aucun chromosome surnuméraire d'aspect "normal".

Nombre de CHROMOSOMES	CHROMOSOMES SURNUMERAIRES	CHROMOSOMES MANQUANTS
47	2 "minutes"	G
46	2 "minutes"	G, C
45	2 "minutes"	G, C, E
44	2 "minutes"	G, C, C, E
43	2 "minutes"	G, G, C, C, E

- Chez Mr LE... Eu. (n° 24) nous observons le même phénomène ; forte hypodiploïdie avec perte progressive de chromosomes C, G et E et acquisition d'éléments remaniés (anneau, fragments), jamais d'éléments "normaux".

Le décès de ces deux malades est survenu assez rapidement après ces constatations caryotypiques.

B - M E C A N I S M E =====

Il existe certainement plusieurs stades intermédiaires entre la cellule normale et le "caryotype malin" entièrement remanié. Si l'aneuploïdie est peu prononcée, l'origine des remaniements simples peut parfois être déduite.

En essayant d'ordonner ensuite les caryotypes de complexité croissante, on peut retrouver une certaine logique dans le processus évolutif.

Les principales modifications observées sont dues le plus souvent à l'acquisition et à la duplication de surnuméraires normaux ou remaniés. Un phénomène de non-disjonction ou d'endoréduplication sélective pourraient être à l'origine de ces remaniements.

Une non-disjonction supposerait l'existence de cellules complémentaires, dans lesquelles le chromosome en cause serait alors absent ; or cette sorte de cellule ne semble pas jusqu'à maintenant avoir pu être mise en évidence.

En l'absence de cette cellule, la présence d'un chromosome surnuméraire pourrait s'expliquer par une endoréduplication sélective que LEJEUNE définit comme le résultat d'une double "replication" d'un chromosome.

Le phénomène de polyploïdisation surtout rencontré au cours des leucémies aiguës et des tumeurs solides, serait la conséquence d'une fusion cellulaire, d'endomitose ou d'acquisition successive de surnuméraires.

La perte de chromosomes qui pourrait aussi être due à une non-disjonction, pose à nouveau le problème de cellules complémentaires, à moins qu'il ne s'agisse de chromosomes "trainârd" perdus lors de la migration anaphasique.

D'autre part, il n'est pas exclu que certaines délétions ou certains remaniements soient plus probables que d'autres et aboutissent aussi à des modifications de nombre du caryotype. Le phénomène de translocation peut aboutir à la formation d'un chromosome d'aspect normal ; ainsi un C en surnombre peut être le résultat d'une translocation t (D, G) ; apparemment cette cellule se présente avec la perte d'un D et d'un G et l'acquisition d'un C ; en fait son bagage génique est le même que dans une cellule normale.

L'aneuploïdie va entraîner une modification du dosage génique, certaines voies métaboliques vont se trouver déviées au dépens des autres. Les gènes gouvernent des réactions biochimiques qui, vraisemblablement, ne peuvent être remaniées de façon incohérente sinon nous assisterions à la mort de la cellule. Ainsi LEJEUNE propose l'hypothèse "des combinaisons interdites" incompatibles avec la survie des cellules anormales ; de ces données pourraient découler des notions thérapeutiques.

Des essais de localisation de certaines fonctions sur certains chromosomes peuvent être envisagés en comparant les données biochimiques aux modifications caryotypiques. Ainsi expérimentalement, FJELDE et Coll. en 1962, observèrent une corrélation entre l'apparition de certains "marqueurs" et les modifications des protéines sériques au cours de leucémies transmissibles de la souris.

Chez l'homme , des observations analogues ont été rap-

portées dans le myélome multiple et la macroglobulinémie de Waldenström. Ces études pourraient apporter une contribution au montage des cartes factorielles de l'homme.

- Dès 1914, BOVERI impressionné par les mitoses multipolaires de Von HANSEMANN (1890) émettait l'hypothèse d'un changement chromosomique spécifique dans les cellules tumorales qui serait responsable des nouvelles propriétés présentées par le tissu malin. En 1930, WINGE propose une sélection cellulaire en fonction des anomalies créées. Si les modifications caryotypiques ne sont pas un simple épiphénomène dans les néoplasies et s'il existe une relation entre les propriétés des cellules malignes et leur contenu génique, il devrait exister pour chaque forme d'hémopathie, une modification spécifique du caryotype. Ce "variant commun" existe dans les leucémies myéloïdes chroniques définies par la présence du chromosome Philadelphie.

Toutefois, il est impossible de dire si les variations du génome sont la cause ou la conséquence du processus malin. Ne seraient-elles pas le processus néoplasique lui-même ?

C - D O N N E E S G E N E R A L E S

L'apparition précoce d'une aberration chromosomique détermine un changement du patrimoine héréditaire qui se manifeste par une maladie constitutionnelle.

Par contre, si l'aberration apparaît plus tardivement, elle engendre la création d'un clone dont toutes les cellules porteront l'aberration apparue chez leur ancêtre commun. Le patrimoine de ce clone est différent de celui de l'individu qui le porte. Contrairement aux maladies constitutionnelles, les cellules variantes de ce clone sont localisées topographiquement.

Ces remaniements caryotypiques peuvent être induits par des facteurs externes :

... Le rôle des rayonnements a été démontré in-vivo et in-vitro. L'action des rayons X fut, à la suite de BENDER (1957) , observée dans des cultures irradiées in-vitro. D'autres études concernent des sujets irradiés accidentellement ou dans un but thérapeutique. Il existerait deux sortes d'anomalies : les premières dites "instables" , après une augmentation progressive de leur pourcentage, atteindraient un maximum au bout de deux à trois semaines puis s'estomperaient lentement ; les secondes dites "stables" apparaîtraient dès la fin du traitement et subsisteraient sans changement, ayant été constatées jusqu'à 20 ans après.

Ces rayonnements ne semblent pas produire d'anomalies spécifiques. L'apparition de cassures, d'acentriques ou de dicentriques, de translocations, sont autant de modifications qui ont été rapportées. La présence de cellules hypodiploïdes serait plus fréquente que les hyperdiploïdes.

Il est important de connaître les différents remaniements que peuvent créer les rayons X et les substances radio-actives. Chez les malades, toutes les anomalies caryotypiques ne seront peut-être pas toutes engendrées par le processus malin lui-même. Il faut cependant souligner le fait que jamais chez un sujet irradié et indemne auparavant de leucémie, ne fut découvert de chromosome Philadelphie.

... Les produits chimiques ont également une diversité d'effets qui s'exercent à des stades et sur des sites variables. La thérapeutique peut induire des modifications au cours de traitement anti-cancéreux mais, le rôle du traitement ne peut être reconnu comme facteur déterminant dans l'évolution clonale ; l'étude du malade non traité en apporte la preuve. La chimiothérapie peut cependant favoriser une prédominance de certains clones. Les effets les plus fréquemment rencontrés sont les cassures, l'accentuation des constriction secondaires, des fragmentations excessives des chromosomes.

... Le rôle des virus fut découvert pour la première fois par EDDY en 1961, qui mit en évidence la formation, par le virus SV 40, de tu-

meurs d'allure maligne chez le hamster nouveau-né. A la suite de ces recherches, de nombreux auteurs étudièrent in-vitro le comportement de cellules humaines au contact de virus SV 40. KOPROWSKI (1962) montra la présence de colonies de cellules anormales avec anomalies chromosomiques diverses : chromosome dicentrique, cassure chromatidienne, chromosome en anneau, monosomie pour certaines paires de chromosomes plus spécialement pour les 21-22. MOORHEAD et SAKSELA insistent particulièrement sur ce dernier point : les monosomies atteignent avec une fréquence plus élevée les groupes G et D. Ces groupes représentent chez l'homme, les chromosomes pourvus de satellites, or ces satellites correspondent au segment nucléologène du chromosome.

NICHOLS (1962) publie des anomalies chromosomiques obtenues chez des enfants atteints de rougeole. En fait, les différents auteurs ne s'accordent pas sur ces constatations. Des travaux ont été également essayés pour la vaccine, la varicelle, le zona.

Les seuls résultats incontestés sont ceux concernant le virus SV 40.

Plusieurs facteurs internes interviennent dans la formation des remaniements chromosomiques :

- . Un phénomène d'interaction chromosomique peut se produire ; ainsi chez le même individu et dans une même famille peuvent s'associer plusieurs modifications géniques.

Des leucémies peuvent survenir chez des sujets atteints d'aberrations autosomiques: Un des exemples le plus commun est la coexistence de leucémie chez les trisomiques 21. Ces derniers ont 20 fois plus de chances que les individus normaux de développer une leucose aiguë (STEWART et HEWITT - 1959)

Une autre anomalie autosomique, la trisomie 13 semble favoriser le développement de processus leucosique.

- . Des leucémies surviendraient également avec une fréquence accrue chez

des malades porteurs d'aberrations gonosomiques.

MAMUNES (1961) rapporte le cas d'un sujet XXY et porteur d'une leucémie myéloblastique aiguë.

De même LEWIS (1963) décrit une L.M.A. chez une femme X_0/XXX ; BOUSSER et TANZER en 1963 découvrent une leucémie lymphoblastique aiguë chez un Klinefelter.

TOUGH en 1962, cite une leucémie aiguë chez un homme XY/XXY.

SCHADE et Coll. (1962) constatent une leucémie congénitale chez un enfant trisomique D.

Le syndrome de BLOOM peut être considéré comme un état pré-leucémique. En effet cette entité qui comporte un erythème télangiectasique, une photo-sensibilité, un nanisme intra-utérin, présente au caryotype une fréquence anormale de "breaks" chromosomiques avec, parfois, des chromosomes dicentriques. Ce syndrome qui se transmet suivant le mode autosomique récessif, évolue très fréquemment vers une hémopathie maligne.

Il est par ailleurs frappant de pouvoir constater dans une même famille des leucémies et des aberrations chromosomiques constitutionnelles chez des individus différents.

- Ainsi, O.J. MILLER en 1961, décrit un sujet atteint de leucémie lymphoïde chronique et ayant un fils XXXXY, une tante et une cousine toutes deux trisomiques 21.

BUCKTON et Coll. (1961) mentionnent une mère porteuse d'une translocation $21 \rightarrow D$ et ayant 4 enfants. L'un est trisomique 21 par translocation, un autre est décédé de leucémie aiguë et deux sont morts de bronchopneumonie.

THOMSON et Coll. (1963) décrivent le cas d'une femme atteinte de leucémie lymphoblastique aiguë ayant un enfant trisomique 21 et un frère également trisomique 21.

Les études statistiques de R.W.MILLER (1963) révèlent

que dans les fratries de leucémiques, la trisomie 21 est plus souvent rencontrée que dans une population témoin (57 cas de trisomies 21 pour 519 leucémiques, alors que le pourcentage habituel est de 1) et les tumeurs malignes 8 fois plus fréquentes chez les germains.

Ces accumulations familiales posent le problème d'une relation entre les anomalies chromosomiques constitutionnelles et les leucémies. LEJEUNE propose l'éventualité d'un effet interchromosomique.

- Certaines affections génétiquement transmises peuvent être associées à des processus tumoraux. Ainsi les cancers cutanés chez les sujets atteints de xéroderma pigmentosum, les transformations sarcomateuses dans la maladie de Recklinghausen, les cancers développés sur une polypose colique sont des exemples connus. Aucune de ces affections ne semble être en relation avec une anomalie chromosomique visible ; seul LELE en 1963 a mis en évidence une délétion partielle d'un D chez une fille atteinte de rétinoblastome.
- Des facteurs immunologiques peuvent être en cause lors de survenue de processus malin chez des malades atteints d'une carence immunitaire congénitale. Diverses observations mentionnent l'association d'une aberration constitutionnelle et d'une maladie autoimmunitaire, la thyroïdite de Hashimoto : il s'agit de trisomie 21, de Klinefelter (47,XXY ou 48,XXXY) ou de syndrome de Turner avec un isochromosome X ou un caryotype 45, X.
- Le simple vieillissement de l'individu favorise l'apparition d'aberrations chromosomiques, la longévité d'une cellule est fonction du milieu ambiant ; il existe une dynamique intrinsèque du vieillissement. On connaît depuis longtemps la traduction cytologique du vieillissement cellulaire : des vacuoles se développent, des granulations pigmentaires surchargent le cytoplasme, le réseau de Golgi se fragmente, le noyau bourgeonne, sa coloration s'intensifie. C'est la pycnose qui annonce la mort cellulaire.

Les modifications cytologiques sont précédées de perturbations d'ordre chimique : l'appauvrissement en nucléotides poly-

phosphatés (ATP, ADP ...) rend compte du fléchissement de l'énergie cellulaire.

Dans la population normale, les sujets âgés montrent une augmentation de l'aneuploïdie en relation directe avec l'âge (JACOBS - 1961 et 1963). Cette aneuploïdie est surtout fréquente chez les femmes et porte sur la perte des chromosomes sexuels.

Le problème de la transformation in-vitro a été étudié à maintes reprises. Des anomalies ne peuvent apparaître qu'après un certain nombre de générations cellulaires. Les techniques employées actuellement pour des études chromosomiques, que ce soit à partir du sang ou de la moëlle, sont de durées trop courtes pour pouvoir induire des remaniements par vieillissement in-vitro.

Spontanément dans des cellules normales en division se produiraient des modifications chromosomiques.

La fréquence d'apparition dans un leucocyte sanguin par exemple, d'un chromosome atteint par ce fond permanent de remaniements serait de l'ordre d'un pour dix mille cellules. Encore est-il qu'il faudrait pouvoir affirmer le caractère spontané de cette modification et prouver qu'il n'y a aucun rapport avec les anomalies dues à la radio-activité permanente qui existe à la surface du globe et qui est reconnue comme responsable pour une part importante des mutations "spontanées" observées dans toutes les espèces.

De toutes ces données, il résulte qu'une anomalie chromosomique peut survenir spontanément ou être induite par des facteurs internes ou externes. La cellule anormale sera en principe éliminée par le jeu de la sélection. Cependant suivant les conditions du milieu, telle la constitution génétique, les processus d'immunisation, les forces sélectives peuvent jouer en favorisant l'individualisation d'une ou plusieurs lignées souches de cellules qui vont envahir progressivement

leur lieu d'origine, constituer une tumeur et essaimer à distance.

Le caryotype du clone aberrant évoluera par pertes ou acquisitions successives de chromosomes ou par remaniements de structure. Certaines cellules peuvent aboutir à des impasses, ne pouvant se multiplier très longtemps car non adaptées au milieu où elles se trouvent. Les autres constituent la lignée souche dont l'évolution progressive envahira peu à peu tout l'individu et entraînera la mort.

Facteurs carcinogènes, aberrations chromosomiques et carcinogénèse pourraient ainsi être liés entre eux.

La recherche du mécanisme des proliférations malignes demeure un des buts essentiels de la cytogénétique.

CONCLUSION

Nous avons étudié 37 sujets atteints d'hémopathies malignes qui se répartissent en :

- 11 leucémies myéloïdes chroniques
- 6 leucémies myéloïdes en transformation aiguë
- 12 leucémies aiguës dont 11 aiguës myéloblastiques
- 5 hémopathies diverses
- 3 gammopathies.

L'étude caryotypique a été réalisée à partir du sang et de la moëlle. Les examens médullaires sont pratiqués soit directement, sans culture ; soit après 24 et 48 heures de culture avec ou sans Phytohémagglutinine. Pour notre part, seules les cultures avec Phytohémagglutinine ont donné des caryotypes interprétables.

Parmi les LMC, six malades ont été étudiés à partir du sang, 4 à partir de la moëlle et un simultanément à partir du sang et de la moëlle.

Le Ph¹ a été mis en évidence à partir du sang lorsque la leucocytose était supérieure à 30 000. A notre connaissance, 5 malades n'avaient pas reçu de thérapeutique au moment de leur première étude caryotypique.

L'âge de ces sujets s'échelonnait de 23 à 50 ans sauf l'un d'entre eux qui était âgé de 71 ans ; 4 femmes et 7 hommes ont été examinés.

Six leucémies myéloïdes en transformation aiguë (4 hommes et 2 femmes) ont été étudiées, deux à partir du sang, trois à partir du sang et de la moëlle et une uniquement à partir de la moëlle.

Tous ces malades étaient traités par busulfan ; deux patientes avaient subi en plus des séances de radiothérapie splénique. Cinq de ces malades présentaient dans quelques cellules un chromosome iso 17. Deux avaient une duplication du Ph¹, 4 possédaient un ou plusieurs C surnuméraires.

Parmi les 12 leucoses aiguës, nous n'avons étudié qu'une seule lymphoblastique : 5 femmes et 7 hommes, dont l'âge est compris entre 2 ans et 75 ans, composent cet échantillon. Quatre malades ont eu un traitement avant l'examen caryotypique ; 6 ont subi uniquement un examen médullaire, 4 à la fois, un examen médullaire et sanguin et 2 uniquement un examen sanguin.

Il n'a pas été mis en évidence d'anomalies spécifiques des différents types de leucémies aiguës examinées. En effet, les anomalies chromosomiques que nous avons constatées étaient du type hyper ou hypodiploïde avec ou sans anomalies de structure associées, sans qu'il soit possible d'établir un parallélisme entre la variété hématologique et la traduction caryotypique.

Nous n'avons pas trouvé dans la macroglobulinémie de Waldenström le chromosome marqueur "W" qui serait caractéristique de cette affection, mais nous avons mis en évidence une hypodiploïdie avec perte préférentielle des chromosomes E. Une hypodiploïdie fut également caractéristique d'un myélome type Ig G tandis qu'une hyperdiploïdie fut constatée dans un myélome type Ig A.

L'étude de ces observations reflète celles de la littérature :

- Le Ph^1 est constant dans les leucémies myéloïdes chroniques. Sa valeur diagnostique est donc très importante.
- L'évolution caryotypique de la transformation aiguë des leucémies myéloïdes chroniques se réalise par duplication ou triplification du Ph^1 et l'apparition fréquente semble-t-il d'un chromosome iso 17.
- L'absence de " variant commun " dans les leucémies ou les gammopathies.

Le mécanisme de l'évolution caryotypique se fait soit par polyploïdisation , soit par endoreduplication. La signification de ces anomalies pourrait être, pour certains auteurs, la recherche d'un équilibre biochimique nouveau pour la cellule.

BIBLIOGRAPHIE

1. - ADAMS A., FITZGERALD P.H. et GUNZ F.W. - 1961 -
A new chromosome abnormality in chronic granulocytic leukaemia
... Brit. Med. J. ii, 1474-1476
2. - ALEKSANDROWICZ J. - 1964 -
Leukemias and environnement.
... Pol. Tyg. lek., 35, 1313-1315
3. - ALEKSANDROWICZ J., BLICHARSKI J. - 1960 -
Leucémie chez deux soeurs jumelles monozygotes.
... Sang, 31, 49-56.
4. - ALLAN J. - 1954
Leukaemia and pregnancy
... Brit. Med. J., 2, 1080-1082
5. - AMIOTTI P.L. - 1953 -
Sulla incidenza dei tumori nei familiari di bambini leucemici.
... Minerva pediat., 5, 449-451
6. - ANDERSON R.C. - 1951 -
Familial leukemia
... Amer. J. Dis. Child., 81, 313-322.
7. - ANDERSON R.C., HAROLD W., HERMANN M.D. - 1955 -
Leukemia in twin children.
... J. Amer. Med. Ass., 158, 652-654
8. - ANDERSON J.W., PEARSON G., VALDMANIS A., MANN J.D. - 1968 -
Duplication of the Y chromosome during myeloblastic crisis of
chronic myelocytic leukemia.
... Ann. Genet. II, 3, 135-137.
9. - ASTALDI G. et STROSSELLI E. - 1962 -
Ricerche citogenetiche nelle emopatie ; osservazioni sui chromo-
somi della leucemia mieloide cronica.
... Bull. S. Ital. Biol. Sper. 38, 108-111

10. - ASTALDI G., SAULI S., AIRO R., RATTO L., CORTA G. - 1965 -
Effect of phytohemagglutinin on lymphocytes from different leukemias.
... Tex. Rep. Biol. Med., 23, 569
11. - ATKIN N.B., TAYLOR M.C. - 1962
A case of chronic myeloid leukaemia with a 45 chromosome cell-line in the blood.
... Cytogenetics, 1, 97-103
12. - ATKIN N.B., BAKER M.C. - 1966 -
Chromosome abnormalities as primary events in human malignant disease : Evidence from marker chromosomes.
J. Nat. Cancer Inst., 36, 539.
13. - ATKINS L., GOULIAN M. - 1965 -
Multiple clones with increase in number of chromosomes in the G group in a case of myelomonocytic leukemia.
... Cytogenetics, 4, 321.
14. - AXERALD A.A. - 1962 -
Genes, chromosomes and antigens in the evolution of malignant cell populations.
... Canad. Med. Ass. J. 86, 1153-1160.
15. - BACK F., DORMER P., BAUMANN P., and OLBRICH E. - 1967 -
Zur problematik der chromosomenautoradiographie. Autoradiographische untersuchungen an den G- chromosomen bei mongolismus.
... Humangenetik 4 : 305,
- 16 - BAGUENA CANDELA R. et FORTEZA BOVER G. - 1962 -
El cariotipo en una leucemia mieloide cronica. El cromosoma Filadelfia.
... Med. Esp., 48, 36.
17. - BAGUENA CANDELA R., et FORTEZA BOVER G. - 1964 -
Estudio citogentico de una leucemia aguda del tipo mieloblastico-promielocitico con cromosoma Filadelfia (Ph¹).
... Med. esp., 50, 198.
18. - BAIKIE A.G., COURT BROWN W.M., JACOBS P.A., MILNE J.S. - 1959
Chromosome studies in human leukemia.
... Lancet ii, 425-428.
19. - BAIKIE A.G., COURT BROWN W.M., BUCKTON K.E., HARNDEN D.G., JACOBS P.A. et TOUCH I.M. - 1960 a -
A possible specific chromosome abnormality in human chronic myeloid leukaemia.
... Nature 188, 1165-1166

20. - BAIKIE A.G., COURT BROWN W.M. et JACOBS P. - 1960 b -
Chromosome studies in leukaemia.
... Lancet i, 168
21. - BAIKIE A.G., COURT BROWN W.M., et JACOBS P.A. - 1960 c -
Chromosome studies in leukaemia.
... Lancet i, 280.
22. - BAIKIE A.G., BUCKTON K.E., COURT BROWN W.M. et HARNDEN D.G. - 1961 a -
Two cases of leukaemia and a case of sex chromosome abnormality
in the same sibships.
... Lancet ii, 1033-1044.
23. - BAIKIE A.G., COURT BROWN W.M., et JACOBS P.A. - 1961 b -
Chromosome analysis in human leukaemia.
In : Human chromosomal abnormalities, p. 132-134
... Staples Press - London - Edit.
24. - BAIKIE A.G., JACOBS P.A., Mc BRIDE J.A. et TOUGH I.M. - 1961 c -
Cytogenetics studies in acute leukaemia.
... Brit. Med. j. i. 1564-1571
25. - BAIKIE A.G. - 1965 -
Chromosomes and leukemia.
... Congres Europ Hematologie, Strasbourg, 23-28 , Août 1965.
26. - BAIKIE A.G., GARSON MARGARET O., SPIERS A.S.D. and FERGUSON Jean -1969
Cytogenetic studies in familial leukaemias.
... Australasian Annals of Med. 18, 1
27. - BAKER M.C. et ATKIN N.B. - 1963
Short-term culture of lymphoid tissue for chromosome studies.
... Lancet i, 1164.
28. - BAKER M.C., ATKIN N.B. - 1965 -
Chromosomes in short-term cultures of lymphoid tissue from
patients with reticulosis.
... Brit. Med. J., 5437, 770.
29. - BARBIER J., GUILLERMET J., MOREL P. - 1949 -
Deux leucémies aiguës successives dans la même famille.
... Lyon méd., 182, 379-381.
- 30.- BARNOUD O. - 1954 -
Leucoses manifestées à la naissance.
... Thès. méd. PARIS, 1954, n° 777 (dactyl.)

31. - BASERGA A., RICCI N. - 1964 -
Cytogenetic studies in erythroleukaemia.
... Xth Congress of Int. Soc. Haemat. Stockholm, A, 47.
32. - BASERGA A., CASTOLDI G.L., FRANCESCHINI E. - 1966 -
Etudes chromosomiques dans la leucémie lymphoïde chronique.
... Schweiz. Med. Wschr., 96, 1220.
33. - BAUKE J.M.D. - 1969 -
Chronic myelocytic leukemia. Chromosome studies of a patient
and his nonleukemic identical twin.
... Cancer 24, 3, 643-648.
34. - BAUTERS F. - 1968 -
La leucémie myéloïde chronique : problèmes actuels (à propos
de 107 observations).
... Thèse Méd. LILLE
35. - BAUTERS F., CROQUETTE M.F., DELMAS-MARSALET Y. - DEMINATTI M. et
GOUDEMAUD M. - 1970 -
Une forme p articulière de leucémie myéloïde chez l'homme :
Evolution prolongée et présence du chromosome Philadelphie
avec perte du chromosome Y dans les cellules Myeloïdes
(à propos de 3 observations).
... Nouv. Rev. Fr. d'Hemat., 10, 6, 697-708.
36. - BECKMANN L., FICHTELIUS K.E., FINLEY S.C., FINLEY W.H. et
LINDAHL-KIESSLING - 1962 -
On the effect of mitogenic plant extracts (phytohaematogglutinin)
on human with blood cells cultivated in vitro.
... Hereditas 48, 619-620.
37. - BENDER M. - 1957 -
X ray induced chromosomal aberrations in normal diploid tissue
cultures.
... Science, 126, 674-675
38. - BENDER M.A. et GOOCH P.C. - 1961 b -
Somatic chromosome aberrations in normal and irradiated humans.
... Radiat. Res. 14, 451.
39. - BENIRSCHKE K., BROWNHILL L., et EBAUCH F.G. - 1962 c -
Chromosomal abnormalities in Waldenström's macroglobulinaemia.
... Lancet i, 594-595.
40. - BERGER R. - 1963 -
Contribution à l'étude cytogénétique des leucémies humaines.
... Thèse Méd. - PARIS.

41. - BERGER R. - 1965 -
Chromosomes et leucémies humaines - La notion d'évolution
clonale.
... Ann. Génét. 8, 70.
42. - BERGER R. - 1966 -
Chromosomes, cancer, leucémie.
... Presse Méd. 74, 427-428.
43. - BERGER R. - 1969 -
Chromosomes et tumeurs humaines.
... Path. Biol., 17, 23-24, 1133-1151.
44. - BERNARD J., MATHE G., DELORME J.Cl., et BARNOUD O. - 1955 -
Les leucoses des très jeunes enfants.
... Archiv. Franç. Pediat. 12, 470.
45. - BERNARD J. - 1962 -
Note sur les leucémies de l'enfant.
... Sem. Hôp. de PARIS, 38, 839-844.
46. - BERNARD J. - 1962.
Epidémiologie des leucémies.
... Entretiens de Bichat, 1962, 331-336 (Médecine), Expansion
Ed. Paris.
- Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1962, 2, 113-118
- Journées Pédiatriques, Paris, 1962, 1 vol., 323-326.
47. - BERNARD J. - 1963 -
Les causes des leucémies.
... Rev. Prat. 13, 1959-1967.
48. - BERNARD J. - 1964 -
Anomalies sanguines héréditaires et hématosarcomes.
... Nouv. Rev. franç. Hémat., 1964, 4, 205-209.
49. - BERNARD J., TANZER J. - 1964 -
Chromosomes et leucémies.
... Bull. Ass. franç. Cancer, 51, 7-24.
50. - BERNARD J., JACQUILLAT C., CHAVELET F., BOIRON M., STOITCHKOV Y.
et TANZER J. - 1964 -
Leucémie aiguë d'une enfant de 5 mois née d'une mère atteinte
de leucémie aiguë au moment de l'accouchement.
... Nouv. Rev. Franç. d'Hémat. 4, 140-146.

51. - BERNARD J. - 1965 -
Leucémie aiguë du nouveau-né et du très jeune enfant.
... Méd. inf. 72, 457-471.
52. - BERNARD J. - 1966 -
Transformation aiguë des leucémies chroniques.
... Presse Méd. 74, 1231.
53. - BERRY E.W., DESFORGES J.F. - 1969 -
Changing cytogenetic Picture in an Acute Myeloproliferative Disorder.
... Amer. J. Med., 47, 2, 299-305.
54. - BETTER O., BRANDSTAETTER S., PADEH B., BIANU G. - 1964 -
Myeloid metaplasia : Clinical, laboratory and cytogenetic observations.
... Israel Med., 23, 162.
55. - BEUTLER E. - 1954 -
The development of acute myelogenous leukemia in a patient with reticulum cell lymphoma.
... Ann. Int. Med., 40, 1217-1222 .
56. - BIEDLER J.L. et MURPHY M.L. - 1963. -
A case of acute lymphoblastic leukemia associated with mongolism.
... Mammal. Chr. Newsl. 9, 23-24.
57. - BIERMANN H.R., AGGELER P.M., THELANDER H., KELLY K.H., CORDES F.L. - 1956 -
Leukemia and pregnancy. Problem of transmission in man.
... J. Amer. Med. Ass., 161, 220-223.
58. - BIESELE J.J. - 1962 a -
Experimental and therapeutic modification of mitosis.
... Cancer Res. 22, 779-787.
59. - BILSKI-PASQUIER G., CHARRON P., BOUSSER J., - 1962 -
Leucose et grossesse.
... Nouv. Rev. franç. Hémat., 2, 289-311.
60. - BLAKE M.N. - 1966 -
A chromosome abnormality associated with macroglobulinaemia.
... Aust. Ann. Med. 15, 162.
61. - BLOOM G.E., GERALD P.S., DIAMOND L.K. - 1966 -
Chronic myelogenous leukemia in an infant : serial cytogenetic and fetal hémoglobin studies.
... Pediatrics, 38, 295.

62. - BLOSSOM R.A. - 1963 -
The mongolism-leukemia syndrome - Report of a case
... Calif. Med. 98, 93-96.
63. - BOGGS D.R., WINTROBE M.N., et CARTWRIGHT G.E. - 1962 -
The acute leukemias Analysis of 332 cases and review of the
litterature.
... Medecine (Baltimore) 41, 163-225.
64. - BORGES W.H., WALD N. et KIM J. - 1962 -
Non specificity of chromosomal abnormalities in human
leukaemia (Abstract.)
... Clin. Res. 10, 211.
65. - BOSI L. , CASTOLDI G.L., PUNTIERI E. et RICCI H. - 1962 -
Alterazioni cromosomiche nelle leucemie mieloidi croniche.
... Progr. Med. Napoli, 18, 225-228.
66. - BOTTURA C. , FERRARI I. , et VEIGA A.A. - 1961 a -
Caryotype anormal dans la leucémie aiguë.
... Acta Haemat. 26, 44-49.
67. - BOTTURA C., FERRARI I., et VEIGA A.A. - 1961 b -
Chromosome abnormalities in Waldenström's macroglobulinaemia
... Lancet i, 1770.
68. - BOTTURA C. et FERRARI I. - 1962 b -
Chromosome abnormalities in multiple myeloma .
... Hum. Chrom. Newsletter 7, 12.
69. - BOTTURA C. et FERRARI I. - 1963 -
Endoreduplication in acute leukemia.
... Blood 21, 207-212.
70. - BOUSSER J. et TANZER J. - 1963 -
Syndrome de Klinefelter et leucémie aiguë.
... Nouv. Rev. franç. Hémat. 3, 194-197.
71. - BOUSSER J. - 1963 -
Les transformations leucoblastiques des hémopathies chroniques.
... Rev. Prat. 13, 16, 2017-2024.
72. - BOUTON M.J., PHILIPS H.J., SMITHELLS R.W. et WALKER S. - 1961 -
Congénital leukaemia with parental consanguinity.
... Brit. Med. J. 2, 866-869

73. - BOVERI T. - 1914 -
Zur Frage des Entstehungsmaligner Tumoren.
... Jena Fischer in-8°.
74. - BOWEN P., LEE C.S.N. - 1963 -
Ph¹ chromosome in the diagnosis of chronic myeloid leukemia.
Report of a case with features simulating myelofibrosis.
... Bull. Johns Hopk. Hosp. 113, 1.
75. - BOWIE W. - 1958 -
Report of leukemia occurring in father and daughter.
... Canad. Med. Ass. J., 78, 259-262.
76. - BOYD E., PINKERTON P.A., HUTCHISON A.E. - 1965 -
Chromosomes in a aleukemic leukemia.
... Lancet, 2, 444.
77. - BRIDGES J.M., NELSON M.G. - 1961 -
Familial leukaemia .
... Acta Haemat., 26, 246-251.
78. - BRIERE J. - 1969 -
Contribution à l'étude des leucémies myéloïdes à chromosomes
Philadelphie, d'évolution rapide.
... Thèse PARIS, 1969, n° 875.
79. - BROUSTET A., H ARTMANN L., MOULINIER I., STAEFFEN J., MORETTI G.- 1967 -
Etude cytogénétique de 18 cas de Maladie de Waldenström.
... Nouv. Rev. franç. Hémat., 7, 809.
80. - BROWN C.D. et PROPP S. - 1962 -
Trisomy for chromosome 21 and tetraploid metaphases in con-
genital acute granulocytic leukemia in mongolism.
... Hum. Chrom. Newsletter. 7, 12-13.
81. - BUCKTON K.E., HARNDEN D.G., BAIKIE A.G. et WOODS G.E. - 1961 -
Mongolism and leukaemia in the same sibship.
... Lancet i, 171.
82. - BUCKTON K.E., JACOBS P.A., COURT BROWN W.M., DOLL R. - 1962 -
A study of the chromosome damage persisting after X-ray therapy
for ankylosing spondylitis.
... Lancet, 2, 676.
83. - BUSK T. - 1952 -
Genetical study in leukemia.
... Proc. IInd Nat. Cancer, Conference, 2, 1087.

84. - CALMAN F. - 1966 -
Transformation en leucémie aiguë des diverses hémopathies.
... Thèse PARIS , 1966.
85. - CAMPBELL J.A.B., MACAFFEE A.L. et WADE W.G. - 1962.-
Familial néonatal leukaemia.
... Arch. Dis. Child. 37, 93-98.
86. - CANELLOS, EAGAN, WHANG, CARBONE - 1968 -
Clinical significance of the Ph¹ chromosome in L.M.C.
... Ann. of Internal Medicine, 68, n° 5, p.1166.
87. - CANELLOS G.P., WHANG-PENG J. - 1969
Effect of chromosome on blastic transformation of chronic
granulocytic leukemia : cytogenetic correlation clinical.
... Res. 1969 (Abstract) 17, 400.
88. - CAO Antonio - 1970 -
Juvenile chronic myeloid leukaemia.
... Lancet, 7654, I.
89. - CARBONE P.P.,- TJIO J.H., WHANG J., BLOCK J.B., KREMER J.B., FREI III E.
1963 -
The effect of treatment in patients with chronic myelogenous
leukaemia.
... Ann. Intern. Med., 59, 622.
90. - CARBONE P.P., TJIO J.H., WHANG J. - 1964 -
Cytogenetic studies of 73 consecutive patients with chronic
myelogenous leukemia.
... Proc. Amer. Ass. Cancer Res. , 5, 10.
91. - CARDINI G., BERSI M., GASPARINI C. - 1970 -
Anomalies chromosomiques dans une leucémie à Plasmocytes.
... Nouv. Rev. franç. d'Hémat., 10, 6, 787-792.
92. - CARSTAIRS K. - 1961 -
Transformation of the small lymphocyte in culture.
... Lancet ii, 984.
93. - CASPERSON T., GAHRTON G., LINDSTEN J. and ZECH L. - 1970 -
Identification of the philadelphia chromosome as a number
22 by quinacrine mustard fluorescence analysis.
... Exp. Cell. Res., 1970, 63, 238.

94. - CASTO SIERRA E., GORMAN L.Z., MERKER H. - 1967 -
Clinical and cytogenetic findings in the terminal phase of
chronic myelogenous leukaemia.
... Humagenetik, 4, 62.
95. - CHITHAM R.G., Mc IVER E.J. - 1964 -
Chromosome abnormality with lymphoid leukaemia.
... Lancet , 1, 1044.
96. - CLEIN G.P., FLEMANS R.J., - 1966 -
Involvement of the erythroid series in blastic crisis of chronic
myeloid leukaemia. Further evidence for the presence of Philadel-
phia chromosome in erythroblasts.
... Brit. J. Haemat., 12, 754.
97. - CONEN P.E. - 1961 a -
Identification and nomenclature of human chromosome.
... Canad. Med. Ass. J., 84, 1390-1392.
98. - CONEN P.E. , ERKMAN B., LASKI B. - 1966 -
Chromosomes studies on a radiographer and her family. Report of
one case of leukemia and two case of down's syndrome.
... Arch. int. Med., 117, 125-132.
99. - CORTINAS de NAVA Maria Cristina - 1969 -
Les anomalies chromosomiques au cours des hémopathies malignes
et non malignes. Une étude de 171 cas.
... Monographies des Ann. Génét.
100. - COTTIN S. - 1961 -
Les chromosomes des cellules cancéreuses en culture.
... Thèse Médecine. Paris - n° 719.
101. - COURT BROWN W.M., JACOBS P. et DOLL R. - 1960 a -
Interprétation of chromosome counts made in bone marrow cells.
... Lancet i, 160-163.
102. - COURT BROWN W.M., JACOBS P.A., TOUGH I.M., et BAIKIE A. - 1962 a -
Manifold chromosome abnormalities in leukaemia.
... Lancet i, 1242.
103. - COURT BROWN W.M. - 1962 d -
Role of genetic change in neoplasia.
... Brit. Med. J. i., 961-964.

104. - COURT BROWN W.M., TOUGH I.M. - 1963 -
Cytogenetic studies in chronic myeloid leukemia.
... Advanc. Cancer Res. 7, 351.
105. - COURT BROWN W.M. - 1964 -
Observation on possible mechanism of leukemia induction in man
following radiation exposure.
... Nat. Cancer Inst. Monogr., 14, 291.
106. - COURT BROWN W.M. - 1964 -
Chromosomal abnormality and chronic lymphatic leukaemia.
... Lancet , 1, 986.
107. - COURT BROWN W.M., DOLL R., - 1965 -
Current research in leukemia.
... Camb. University Press., 1965, 295.
108. - CRAMBLETT H.G., FRIEDMAN J.L., NAJJAR S. - 1958 -
Leukemia in an infant born of a mother with leukemia.
... New England. J. Med. 259, 727-729.
109. - CRAWFORD M., PEGRUM G. - 1964 -
Chronic granulocytic leukaemia.
... Lancet, 1, 1044.
110. - DAMESHEK W., GUNZ F. - 1964 -
Leukemia.
... Ed. Crune and Shatton - New-York, 1964, p. 223.
111. - DAMESHEK W. - 1967 -
Chronic lymphocyt leukemia an accumulative disease of immunologically incompetent lymphocytes.
... Blood, 29, 566.
112. - DAS K.C., AIKAT B.K. - 1967 -
Chromosomal abnormalities in multiple myeloma.
... Blood, 30, 738.
113. - DAVIDENKOVA E.F., et KOLOSOVA N.N. - 1963 -
Altérations cytogénétiques de cellules de la moëlle osseuse dans diverses formes de leucémie.
... Bull. Acad. Med. U.R.S.S. - Medges fasc. 70114, 66-71.
114. - DEBRE R., BERNARD J., BUHOT S. - 1951 -
Leucose aiguë familiale.
... Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 67, 183-194.

115. - DEGOS L. et DAUSSET J. - 1970 -
Les facteurs génétiques et immunologiques de la leucémogénèse humaine.
... Sem. Hôp. 46, 5, 309-317.
116. - DEPAILLAT A. - 1961 -
Leucémie chez un jumeau monozygote.
... Arch. franç. Pédiat. 18, 1054-1055.
117. - DMOCHOWSKI L., GREY C.E., SYKES J.A., SHULLEMBERGER C.C., HOWE C.D. 1959 -
Studies on human leukemia.
... Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 101, 686-690.
118. - DOUGAN L., WOODLIFF H.J. - 1965 -
Présence of two Ph¹ chromosomes in cells from a patient with chronic granulocytic leukaemia.
... Nature (Lond.), 105, 405.
119. - DUMARS K.W. - 1967 -
Cancer chromosomes and congenital abnormalities.
... Cancer (Philad), 20, 1006.
120. - DUVALL C.P., CARBONE P.P., BELL W.L., WHANG J., TJIO I.H., PERRY S. 1967 -
Chronic myelocytic leukemia with two Philadelphia chromosomes and proeminent peripheral lymphadenopathy.
... Blood, 29, 652.
121. - ELVES M.M. et WILKINSON J.F. - 1962 a -
Effects of phyto-haemagglutinin on the morphology of cultured leucocytes.
... Nature 194, 1257-1259.
122. - ELVES M.W., ISRAELS M.C.G., WILKINSON J.F. - 1963 -
Chromosome changes caused by 6-azauridine during treatment of acute myeloblastic leukaemia.
... Brit. Med. J., 1, 156.
123. - ELVES M.W., ISRAELS M.C.G. - 1967 -
Cytogenetic studies in unusual forms of chronic myeloid leukaemia.
... Acta haemat (Basel), 38, 129.
124. - EMMONS L.R. - 1961 -
The chromosomes of spontaneously aborted embryos, a child with congenital deformities, and an adult female with chronic myeloid leukaemia.
... Dissert. Abstr. 22, 1363.

125. - ENGEL E., FLEXNER J.M., ENGEL de MONTMOLLIN M., FRANK H.E. - 1964 -
Blood and skin chromosomal alterations of a clonal type in a
leukemic man previously irradiated for a lung carcinoma.
... Cytogenetics, 3, 228.
126. - ENGEL E., Mc GEE B.J., HARTMANN R.C., ENGEL de MONTMOLLIN M. - 1965 -
Two leukemic peripheral blood stemlines during acute transforma-
tion of chronic myelogenous leukemia in a D/D translocation
carrier.
... Cytogenetics 4, 157.
127. - ENGEL E., JENKINS D.E., TRIPTON R.E., Mc GEE B.J., ENGEL de MONTMOLLIN M.
- 1965 -
Ph¹ positive chronic myelogenous leukemia with absence of ano-
ther G chromosome in a male.
... New. Engl. J. Med., 273, 738.
128. - ENGEL E., Mc KEE L.C. - 1966 -
Double Ph¹ chromosomes in leukaemia.
... Lancet II, 337.
129. - ENGEL E., Mc KEE L.C., HUNTING K.W. - 1967 -
Chromosomes 17-18 in leukaemias.
... Lancet 2, 42.
130. - ERKMAN B., CROOKSTON J.H., CONEN P.E. - 1966 -
Double Ph¹ chromosomes in leukemia.
... Lancet 1, 368
131. - ERKMAN B., HAZLETT B., CROOKSTON J.H., CONEN P.E. - 1967 -
Hypodiploid chromosome pattern in acute leukemia following poly-
cythemia vera.
... Cancer (Philad.), 20, 1318.
132. - EZDINLI EDIZ Z., M.D., SOKAL J.E. M.D., F.A.C.P., AUNGST C. WILLIAM, M.D.
F.A.C.P., KIM UNTAC, M.D., and SANDBERG AVERY A., M.D. - 1969 -
Myeloid leukemia in Hodgkin's Disease ; chromosomal abnormalities.
... Ann. inter. Med. 71, 6, 1097-1104.
133. - EZDINLI E.Z., M.D., SOKAL J.E., M.D., F.A.C.P., CROSSWHITE L., B.S.
and SANDBERG A.A., M.D., Buffalo, New-York - 1970 -
Philadelphia-chromosome - Positive and negative chronic
myelocytic leukemia.
... Ann. Intern. Med, 72, 2, 175-182.
134. - FERGUSON J., MACKAY I. - 1963 -
Macroglobulinaemia with chromosomal anomaly.
... Aust. Ann. Med., 12, 197.

135. - FERGUSON Stanley W., Ph D and LYNN Thomas N. - 1970 -
Familial leukemia : a report of 4 cases of acute leukemia in 4
consecutive generations.
... Southern Med. J. 63, 11.
136. - FIALKOW P.J., CARTLER S.M., YOSHIDA A. - 1967 -
Clonal origin of chronic myelocytic leukemia in man.
... Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash) , 58, 1468.
137. - FINCH S.C. - 1959 -
Transmission of leukemia.
... Progr Hemat., 2, 192-205
138. - FITZGERALD P.H. - 1962 a -
The Ph¹ chromosome in uncultured leukocytes and marrow cells
from human chronic granulocytic leukemia.
... Exper. Cell. Resp. 26, 220.
139. - FITZGERALD P.H. - 1962 b -
Chromosomes on two cases of human chronic myeloid leukaemia.
... Nature 194, 393.
140. - FITZGERALD P.H., ADAMS A. et GUNZ F.W. - 1963 a -
Chronic granulocytic leukemia and the Philadelphia chromosome.
... Blood 21, 183-196.
141. - FITZGERALD P.H., ADAMS A. et GUNZ F.W. - 1964 -
Chromosome studies in adult acute leukemia.
... J. Nat. Cancer Inst. 32, 395-417.
142. - FITZGERALD P.H. - 1965 -
Abnormal lenght of the small acrocentric chromosome in chronic
lymphocytic leukemia.
... Cancer Res., 25, 1904.
143. - FITZGERALD P.H. - 1966 -
A complex pattern of chromosome abnormalities in the acute phase
of chronic granulocytic leukaemia.
... J. Med. Genet., 3, 258.
144. - FITZGERALD P.H. and HAMER J.W. - 1969 -
Third case of chronic lymphocytic leukaemia in a carrier of
the inherited Ch¹ chromosome.
... British Medical Journal, 5673.

145. - FORD C.E. et MOLE R.H. - 1959 e -
Chromosomes and carcinogenesis : observations on radiation induced leukaemias.
... Progress in Nuclear Energy, Vol. 2 - Pergamon Press, London
146. - FORD C.E. et MOLE R.H.- 1959 f -
Chromosome studies in human leukaemia.
... Lancet ii, 732.
147. - FORD C.E. - 1961 a -
The chromosomes of normal human somatic and leukaemic cells.
... Proc. Roy. Soc. Med, 53, 491-493.
148. - FORD C.E. - 1961 a -
Chromosomes et leucémies.
... Nouv. Rev. franç. d'Hémat. 1, 165-171.
149. - FORD C.E. - 1961 b -
Chromosomal abnormalities in leukaemia cells.
... Abstr. Proc. 8th. European Congr. Haemat., Vienna 1-7
150. - FORD C.E. et CLARKE M. - 1963 -
Cytogenetic evidence of clonal proliferation in primary reticular neoplasms.
... Canad. Cancer Res. Conf. Proc., 5, 129
151. - FORD C.E., PATERSON J.C.S. et TRUETING W.L. - 1959 -
Foetal exposure to diagnostic X-rays and leukaemia and other malignant disease in childhood.
... J. Nat. Cancer Inst. 22, 1093-1104.
152. - FORNI A., MOREO L. - 1967 -
Cytogenetic studies in a case of benzene leukaemia.
... Europ. J. cancer, 3, 4-5, 251-255.
153. - FORESTIER R., LOURO M. - 1966 -
Philadelphia chromosome abnormality in agnogenic myeloid metaplasia.
... Ann. Intern. Med., 64, 622.
154. - FORTEZA-BOVER G., et BAGUENA - CANDELA R. - 1962 b -
Anomalies cromosomicas en la leucemia mieloide cronica.
... Rev. Inf. Med. Terap. 7, 426-429.

155. - FORTEZA-BOVER G., BAGUENA-CANDELA R., BORDON A.J. - 1963 -
Un caso de leucosis aguda de paramieloblastos promielocitoides
con celulas sanguineas trisomicas D, haplosomicas C y haplosom-
micas G.
... Med. esp. 297, 357.
156. - FORTEZA BOVER G. , JUAN BORDÓN A., PRIETO GARCIA F., and BAGUENA
CANDELA R. - 1967 -
Investigación del patrón y la cronología de la duplicación de los
cromosomas humanos mediante el empleo de la timidina tritiada.
... SANGRE 12 : 391,
157. - FORTEZA BOVER G., BAGUENA CANDELA R., COLOMER SALA J., PRIETO GARCIA F.
and MARTINEZ CARRILLO J.A. - 1968 -
Investigación del patrón y la cronología de la duplicación de
los cromosomas G en sujetos mongolicos mediante la timidina
tritiada.
... Rev. Esp. Pediat. 24 : 677.
158. - FORTUNE D.W., LEWIS F.J.W. et POULDING R.H. - 1962 -
Chromosome pattern in myeloid leukaemia in a child.
... Lancet i, 537.
159. - FOURNIER A. , PAULI A., - 1960. -
Leucose aiguë chez deux soeurs.
... Pediatrie 15, 81-86.
160. - FOURNIER A., HUGUET J., PAULI A., COUSIN J. et ROLLET M. - 1970 -
Leucémies familiales.
... Sem. Hôp. Paris, 46, 2, 87-100.
161. - FREI E. III, TJIO J.H., WHANG J., CARBONE P.P. - 1964.
Studies of the Philadelphia chromosome in patients with chronic
myelogenous leukemia.
... Ann. N.Y. Acad. Sci., 113, 1073.
162. - FRICK P.G. - 1969-1970 -
Primary thrombocythemia clinical, hematological and chromosomal
studies of 13 patients.
... Helvetica Med. Acta., 35, 20-29.
163. - GARRIGA S. et CROSBY W.H. - 1959 -
The incidence of leukemia in families of patients with hypo-
plasia of the marrow.
... Blood 14, 1008-1011.

164. - GAVOSTO F., PEGORARO L., PILERI A. - 1968 -
Possibilités de marquer à l'aide des précurseurs tritiés les
chromosomes de cellules leucémiques chez l'homme.
... Rev. Franç. Et. clin. biol. 8, 920.
165. - GAVOSTO F., PILERI A., PEGORARO L. et MOMIGLIANO A. - 1963 -
In vivo incorporation of tritiated thymidine in acute leukaemia
chromosomes.
... Nature 200, 807-809.
166. - GAVOSTO F., PILERI A., PEGORARO L. - 1965 -
X-rays and Philadelphia chromosome.
... Lancet , 1, 1336.
167. - GAVOSTO F. - 1965 -
Citogenetica e problemi attuali delle leucemie umane.
... Rass. med. sarda., 68, 373-385.
168. - GERMAN J.L., BIRD C.E. et BEARN A.G. - 1961 -
Chromosomal abnormalities in Waldenström's macroglobulinaemia.
... Lancet, ii, 48.
169. - GERMAN J.L. III, MAYO (de) A.P. et BEARN A.G. - 1962 d -
Inheritance of an abnormal chromosome in Down's syndrome
(mongolism) with leukemia.
... Ann. J. Human Genet. 14, 31-43.
170. - GERMAN J. - 1964 -
Cytological evidence for crossing over in vitro in human
lymphoid cells.
... Science, 144, 298.
171. - GOH K.O. , SWISHER S.N., - 1964 -
Specificity of the Philadelphia chromosome ; cytogenetic studies
in cases of chronic myelocytic leukemia and myeloid metaplasia.
... Ann. intern. Med., 61, 609.
172. - GOH K.O., SWISHER S.N. , TROUP S.B. - 1964 -
Submetacentric chromosome in chronic myelocytic leukemia.
... Arch. intern. Med., 114, 439.
173. - GOH K.O., SWISHER S.N. - 1965 -
Identical twins and chronic myelocytic leukaemia.
- Chromosomal studies of a patient with chronic myelocytic
leukemia and his normal identical twin.
... Arch. intern. Med., 115, 475

174. - GOH K.O., SWISHER S.N., HERMAN E.C. Jr - 1967 -
Chronic myelocytic leukemia and identical twins.
.... Arch. intern. Med., 120, 214.
175. - GOH K.O. - 1967 -
Cytogenetic Studies in blastic crisis of chronic myelocytic leukemia.
... Arch. intern. Med., 120, 315.
176. - GOH K.O. - 1967 -
Pseudo diploid chromosomal pattern in chronic lymphocytic leukemia.
... J. Lab. clin. Med., 69, 938.
177. - GORDON R.D. - 1963 -
Hereditary factors in human leukaemia : a report of four cases of leukaemia.
... Aust. Ann. Med., 12, 202-207.
178. - GROUCHY J. (de) et LAMY M. - 1962 b -
... Délétion partielle d'un chromosome moyen dans une leucémie aiguë lymphoblastique.
... Rev. Franç. Etudes Clin. Biol. 7, 639.
179. - GROUCHY J. (de), VALLEE G., NAVA C., et LAMY M. - 1963 m -
Analyse chromosomique de cellules cancéreuses et de cellules médullaires et sanguines irradiées "in vitro".
... Ann. Génét. 6, 9-20.
180. - GROUCHY J. (de), THIEFFRY S., ARTHUIS J., GERBEAUX J., POUPINET S., SALMON Ch. et LAMY M. - 1964 -
Chromosomes marqueurs familiaux et aneuploïdie.
Rôle possible de l'intercation chromosomique.
... Ann. Génét. 2, 76.
181. - GROUCHY J. (de), NAVA C.(de), BILSKI-PASQUIER G. - 1965 -
Duplication d'un Ph¹ et suggestion d'une évolution clonale dans une leucémie myéloïde chronique en transformation aiguë.
... Nouv. Rev. franç. Hémat., 5, 69.
182. - GROUCHY J. (de), NAVA C. (de) et BILSKI-PASQUIER G. - 1965 -
Analyse chromosomique d'une évolution clonale dans une leucémie myéloïde.
... Nouv. Rev. franç. Hémat. 5, 565.
183. - GROUCHY J. (de), NAVA C. (de), BILSKI-PASQUIER G., BOUSSER J. - 1966 -
Chromosome Ph¹ et perte de petits acrocentriques dans une leucémie myéloïde chronique à évolution prolongée chez un homme.
... Ann. Génét.- 9, 73-77.

184. - GROUCHY J. (de) NAVA C. (de), CANTU J.M., BILSKI-PASQUIER G.,
BOUSSER J. - 1966 -
Models for clonal evolutions. A study of chronic myelogenous
leukemia.
... Amer. J. human. Genet., 18, 485.
185. - GROUCHY J. (de), NAVA C. (de) - 1967 -
Anomalies chromosomiques dans les leucémies.
... In : Progrès en Hématologie - Flammarion Ed., PARIS
186. - GROUCHY J. (de) - 1967 -
Le fond permanent des remaniements chromosomiques - Fréquence
de survenue de chromosomes marqueurs dans les cellules normales.
... Ann. Génét. 10, 46.
187. - GROUCHY J. (de) - 1968 -
Anomalies chromosomiques dans les leucémies
... Progrès en Hémat. 1968
188. - GROUPE d'ETUDES DE DENVER - AVRil 1960. -
Proposition d'un système standard de nomenclature des chromoso-
mes mitotiques humains.
... In : Ann. Génét. (Paris) 1, 35-38.
189. - GROZDEA J., COLOMBIES P., BIERME R., DUCOS J. et KESSOUS A. - 1970 -
Etudes cytochimiques et chromosomiques dans le cadre des hémopa-
thies - 1 : La leucémie myéloïde chronique.
... Nouv. Rev. franç. Hémat., 10, 4.
190. - GRUENWALD H., KIOSSOGLU K.A., MITUS W.J., DAMESHEK W. - 1965 -
Philadelphia chromosome in eosinophilic leukemia.
... Amer. J. Med. 39, 1003.
191. - GUASCH J. - 1954 -
Hérédité des leucémies.
... Sang, 25, 384-421.
192. - GUNZ F.W., FITZGERALD P.H. et ADAMS A. - 1962 -
An abnormal chromosome in chronic leukaemia.
... Brit. Med. J. ii, 1097.
193. - GUNZ F.W., FITZGERALD P.H. - 1964 -
Chromosomes and leukaemia.
... Blood., 23, 394-400.

194. - GUNZ F.W., ANGUS H.B. - 1965 -
Leukemia and cancer in the same patient.
... Cancer (Philad.), 18, 145.
195. - GUNZ F.W., FITZGERALD P.H., CROSSEN P.E., MACKENZIE I.S., POWLES C.P.,
JENSEN G.R., - 1966 -
Multiple cases of leukemia in a sibship.
... Blood, 27, 482.
196. - HALL B. - 1963 a -
Down's syndrome (mongolism) with a morphological philadelphia
chromosome.
... Lancet i, 558.
197. - HAMMOUDA F. - 1963 -
Chromosomes abnormality in acute leukemia.
... Lancet ii, 410-411.
198. - HAMMOUDA F., QUAGLINO D., HAYHOE F.G.J. - 1964 -
Blastic crisis in chronic granulocytic leukaemia.
Cytochemical, cytogenetic and autoradiographic studies in 4 cases.
... Brit. Med. J., 1, 1275.
199. - HAMPEL K.E., PALME G. - 1963 -
Chromosome studies in acute and chronic myeloid leukaemia.
... Proc. 9th Cong. Eur. Sec. Haemat., Lisbon.
200. - HANSEMAN D. (Von) - 1890 -
Über asymmetrische zellteilung in epithelkrebsen und deren
biologische bedeutung.
... Virchows. Arch. Path. Anat., 119, 229-326.
201. - HANSEMAN D. (Von) - 1891 -
Über pathologische mitosen.
... Virch. Arch., 123, 356.
202. - HARDISTY R.M., SPEED D.E., TILL M. - 1964 -
Granulocytic leukemia in chlidhod.
... Brit. J. Haemat., 10, 551.
203. - HARTWICH, SCHWANITZ, BECKER - 1969 -
Chromosomenaberrationen bei einer benzol-leukämie.
... Deutsche Medizinische Wochenschrift, 94, 23.

204. - HASHEM N., et CARR D.H. - 1963 b -
Mitogenic stimulation of peripheral lymphocyte cultures by
autologous lymphocyte extracts in autoimmune diseases.
... Lancet ii, 1030-1031.
205. - HAUSCHKA T.S., ISHIHARA T., MIWA T. et SANDBERG A.A. - 1961 b -
Chromosome anomalies in 34 human leukemic marrows.
... Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 3, 223.
206. - HAUSCHKA T.S., CROSSWHITE L., SANDBERG A.A. - 1962 a -
Unsuitability of blood culture for determination of chromosome
patterns in acute leukemia.
... Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 3, 327.
207. - HEATH C.W., MOLONEY W.C. - 1965 -
Familial leukemia five cases of acute leukemia in three gene-
rations.
... New Engl. J. Med., 272, 882-887.
208. - HEATH C.W., MOLONEY W.C. - 1965 -
The Philadelphia chromosome in an unusual case of myeloprolife-
rative disease.
... Blood, 26, 471.
209. - HENI F. et SIEBNER H. - 1963 -
Chromosomen veränderungen bei der makroglobulinämie Waldenström.
... Drschr. med. Wschr. 88, 1781.
210. - HENI F., SIEBNER H. - 1964 -
Chromosomal abnormality and chronic lymphocytic leukaemia.
... Lancet, 1, 1109.
211. - HILTON H.B. - LEWIS I.C. and Heien R. TROWELL - 1970 -
C group trisomy in identical twins with acute leukemia.
... Blood, 35, 2.
212. - HITZIG W.H. - 1960 -
Leucémie des jumeaux.
... Rev. Hémat., 1960, 15, 11-114.
213. - HJELT L., WEGELIUS R. - 1956 -
Congenital leukemia.
... Ann. Paediat. Fenn., 2, 206-214.
214. - HOLLAND W.W., DOLL R. et CARTER C.O. - 1962 -
The mortality from leukaemia and other cancers among patients
with Down's syndrome (mongols) and among their parents.
... Brit. J. Cancer 16, 177-186.

215. - HOLTON C.P., JOHNSON W.W. - 1968 -
Chronic myelocytic leukemia in infant siblings.
J. Pediat., 72, 377.
216. - HONDA F., PUNNETT H.H., CHARNEY E., MILLER G., THIEDE H.A. - 1964 -
Trisomy 21 and acute congenital leukemia.
... J. Ped. 65, 880.
217. - HORNBAKER J.H. - 1942 -
Chronic leukemia in 3 sisters.
... Amer. J. Med. Sci., 203, 322-325.
218. - HOUSTON E.W., LEVIN W.C., RITZMANN S.E. - 1964 -
Endoreduplication in untreated early leukaemia.
... Lancet, 2, 496.
219. - HUANG C.C., IMAMURA T., MOORE G.E. - 1969 -
Chromosomes and cloning efficiencies of hematopoietic cell lines
derived from patients with leukemia, melanoma, myeloma, and
Burkitt lymphoma.
... J. Nat. Cancer Inst., 43, 5, 1129-1139.
220. - HUNGERFORD D.A. et NOWELL P.C. - 1961 -
Chromosome studies in human leukaemia - I acute leukaemia in
children.
... J. Nat. Cancer Inst., 27, 983-1011.
221. - HUNGERFORD D.A. et NOWELL P.C. - 1962 -
Chromosome studies in human leukaemia - III acute granulocytic
leukaemia.
... J. Nat. Cancer Inst. 29, 545-565.
222. - JACOBS E.M., LUCE J.K., CAILLEAU R. - 1966 -
Chromosome abnormalities in human cancer. Report of a patient
with chronic myelocytic leukemia and his non leukemic monozygo-
tic twin.
... Cancer (Philad.) , 19, 869.
223. - JEDLICKA V.L., HERMANSKA Z., SMIDA I., KOUBA A. - 1958 -
Paramyeloblastic leukaemia appearing simultaneously in two
blood cousins after simultaneous contact with gammexane.
... Acta. Med. Scand., 161, 448-451.
224. - JEFFREY J. - 1968 -
Genetics in acute lymphatic leukemia in childhood.
... Ann. N.Y. Acad. Sci., 155, 3.

225. - JENSEN M.K. - 1966 -
Chromosomal findings in two cases of acute erythroleukaemia.
... Acta med. scand. Sci., 180, 245.
226. - JENSEN M.K. - 1968 -
Chromosome studies in potentially leukemic myeloid disorders.
... Acta Med Scand., 183, 535.
227. - JENSEN M.K. - 1970 -
Chromosome studies in acute leukemia.
... Cytogenetics, 9, 3.
228. - JOACHIM H. - 1962 -
Acute leukemia in uniovular twins. Review of genetics aspects
of human leukemia.
... Cancer, 15, 539- 545.
229. - JOHNSTON A.W. - 1961 a -
Chromosome in child mongolism and acute leukemia.
... New Engl. J. Med. i, 591-594.
230. - KAMADA N., UCHINO H. - 1967 -
Double Ph1 chromosome in leukaemia.
... Lancet, 1, 1107.
231. - KAY H.E., LAWLER S.D., MILLARD R.E. - 1966 -
The chromosomes in Ploicythemia vera.
... Brit. J. HAEMAT., 12, 507.
232. - KEMP N.H., STAFFORD J.L. et TANNER R. - 1961 -
Acute leukaemia and Klinefelter's syndrome.
... Lancet ii, 434 - 435.
233. - KEMP N.H., STAFFORD J.L. et TANNER R. - 1963 b -
Aetiology of leukaemias.
... Lancet ii, 95.
234. - KEMP N.H., STAFFORD J.L. et TANNER R. - 1964 -
Chromosome studies during early and terminal chronic myeloid
leukaemia.
... Brit. Med. J. i, 1010 - 1014.
235. - KENIS Y., KOULISCHER L. - 1967 -
Etude clinique et cytogénétique de 21 patients atteints de
leucémie myéloïde chronique
... Europ. J. Cancer, 3, 83.

236. - KHAN M.H., MARTIN H. - 1967 -
G 21 trisomy in a case of acute myeloblastic leukaemia.
... Acta haemat. (Basel), 38, 142.
237. - KHAN M.H., MARTIN H. - 1969 -
Présence of two Ph1 chromosome in cells with 49 clone from
patient in blast crisis of granulocytic leukaemia.
... Act. Haemat., 42, 357-360.
238. - KHOURI FARID P., MD, SHAHID MUNIB J., MD and KRONFOL NAJWA - 1969 -
Chromosomal pattern in the progression of chronic granulocytic
leukemia.
... Cancer, 24, 4, 807-810.
239. - KINLOUGH M.A. et ROBSON J.S. - 1961 a -
Study of chromosomes in human leukaemia by a direct method.
... Brit. Med. J. ii, 1052.
240. - KIOSSOGLOU K.A., ROSENBAUM E., MITUS W.J. et DAMESHEK W. - 1963 -
Multiple chromosome aberrations in Down's syndrome associated
with twinning in acute granulocytic leukaemia.
... Lancet ii, 944 ~ 945.
241. - KIOSSOGLOU K.A. - 1964 ~
Multiple chromosome aberrations in Down's syndrome associated
with twinning and acute granulocytic leukaemia.
... Lancet 2, 944.
242. - KIOSSOGLOU K.A., MITUS W.J., DAMESHEK W. - 1965 -
Chromosomal aberrations in acute leukemia.
... Blood, 26, 610-641.
243. ~ KIOSSOGLOU K.A., MITUS W.J., DAMESHEK W. - 1965 -
The Philadelphia (Ph1) chromosome in hematological disorders.
X° Cong. de la Soc. Europ. d'Hémat. ~ Strasbourg.
244. ~ KIOSSOGLOU K.A., MITUS W.J., DAMESHEK W. ~ 1965 -
Two Ph1 chromosomes in acute granulocytic leukaemia.
A study of two cases.
... Lancet, 2, 665.
245. - KIOSSOGLOU K.A., MITUS W.J., DAMESHEK W. - 1965 -
Chromosomal aberrations in acute leukemia.
... Blood, 26, 610.

246. - KIOSSOGLOU K.A., MITUS W.J., DAMESHEK W. - 1966 -
Cytogenetic studies in the chronic myeloproliferative syndrome.
... Blood, 28, 241.
247. - KOLMEIER K.H., BAYRD E.D.
Familial leukemia.
... Proc. Mayo Clin., 1963, 38, 523-531.
248. - KONG O.O., et SWISCHER S.N. - 1964 -
Specificity of the Philadelphia chromosome positive and negative
patients with chronic myelocytic leukaemia.
... Ann. Int. Med., 61, 609-624.
249. - KRAUSS S., SOKAL J.E., SANDBERG A.A. - 1964 -
Comparison of Philadelphia chromosome positive and negative
patients with chronic myelocytic leukaemia.
... Ann. Intern. Med., 61, 625.
250. - KRAUSS S. - 1966 -
Chronic myelocytic leukemia with features simulating
myelofibrosis with myeloid metaplasia.
... Cancer (Philad.) 19, 1321.
251. - KRISHAN Awtar, RAYSHAUDHURI Ratna and FLOWERS Arlène - 1969 -
Karyotype studies on human leukemic lymphoblasts in vitro an
as serial transplants in neonatal Syrian hamsters.
... J. Nat. Cancer Inst., 43, 6, 1203-1207.
252. - KRIVIT W., GOOD R.A. - 1956 -
Simultaneous occurrence of leukemia, and mongolism : report of
four cases.
... J. Dis. Child., 91, 218.
253. - KRIVIT W. et GOOD R.A. - 1957 -
Simultaneous occurrence of mongolism and leukemia. Report of
a nation wide survey.
... A.M.A.J. Dis. Child. 94, 289.
254. - KROMPOTIC E., LEWIS J.P., DONNELLY W.J. - 1968 -
Chromosome aberrations in two patients with chronic granulocytic
leukemia undergoing acute transformation.
... Amer. J. Clin. Path., 49, 161.
255. - KYLE R.A., PEASE G.L. - 1966 -
Basophilic leukemia.
... Arch. intern. Med., 118, 205.

256. - LAJTHA L.G. - 1960 -
Bone marrow culture.
... Meth. Med. Res., 8, 12.
257. - LAMPKIN, NAGAO and MANER - 1969 -
Synchronizations in acute leucemia.
... Nature, 222, 5200.
258. - LANCET, Editorial - 1961 -
The Philadelphia chromosome.
... Lancet i, 433.
259. - LAWLER S.D., GALTON D.A.G. - 1966 -
Chromosome change in the terminal stages of chronic granulocytic
leukaemia.
... Acta med. scand. supp. 445, 312-318.
260. - LAWLER S.D. - 1967 -
Chromosomes et transformation aiguë des leucémies myéloïdes
chroniques.
... Nouv. Rev. franç. Hemat., 7, 4, 529-535.
261. - LEEKSMA C.H.W., FRIDEN-KILL, BROMMER E.I.P., NEUBERG C.W.,
KERKKOFS H. - 1965 -
Chromosomes in premyeloid leukaemia.
... Lancet, 11, 1299.
262. - LEJEUNE Françoise (Mme) - 1965 -
Etude cytologique et cytochimique de 28 cas de transformation
aiguë de leucémie myéloïde chronique.
... Thèse Med., Paris, 1965, n° 859 (Imp.).
263. - LEJEUNE J. et TURPIN R. - 1958 c -
Sur le mécanisme génétique possible des radioleucémies chez
l'homme.
... Sang 9, 730-734.
264. - LEJEUNE J. - 1959 a -
On two possible markers of chromosomal aberrations induced
by X-rays in human cells.
... Int. Journal of radiation biology, P. 119.
265. - LEJEUNE J., TURPIN R., TETHORE M.O. - 1959 i -
Les enfants nés de parents irradiés (cas particulier de la
sex ratio).
... IX Congr. Int. de radiol. Munich, 1089-1095.

266. - LEJEUNE J. et SALMON ch. - 1961 a -
Clone présentant un 10 amputé de la moitié des bras longs
dans le liquide d'ascite d'un malade atteint de leucémie
à double population érythrocytaire A et non A.
... Observation personnelle.
267. - LEJEUNE J. - 1961 -
Leucémie et chromosome 21.
Sem. Hôp. Paris, 37, 2120.
268. - LEJEUNE J. - 1962 b -
Les anomalies chromosomiques dans les hémopathies.
... Transfusion 5, 219-227.
269. - LEJEUNE J. et BERGER R. - 1962 -
Existe-t-il un "invariant" chromosomique dans les lignées
néoplasiques in vivo ?
... Communication personnelle.
270. - LEJEUNE J., BERGER R., HAINES M., LAFOURCADE J., VIALATTE J.,
SATGE P. et TURPIN R. - 1963 e -
Constitution d'un clone à 54 Chromosomes au cours d'une
leucoblastose chez une enfant mongolienne.
... C.R. Acad. Sci. 256, 1195-1197.
271. - LEJEUNE J. - 1964 c -
Rôle de la cytogénétique dans l'étude des processus néoplasiques.
... In : Année du Praticien 13, 21-23. Baillière Paris - Edit.
272. - LEJEUNE J., BERGER R. - 1965 -
Chromosomes et cancers. XXe Congrès de l'Association des
Pédiatres de langue française.
... Nancy, 1965, 3, 221-241. Expansion éd. Paris.
273. - LEJEUNE J. - 1965 -
Leucémies et cancers.
In : R. TURPIN et J. LEJEUNE - Les chromosomes humains.
... 1 vol., 1965, Gauthier Villars Edit. Paris.
274. - LEJEUNE J., BERGER R., CAILLE B., TURPIN R. - 1965 -
Evolution chromosomique d'une leucémie myéloïde chronique.
... Ann. Génét., 8, 44.
275. - LEJEUNE J., BERGER R., RETHORE M.O. - 1966 -
Sur l'endoreduplication de certains segments du génome.
... C.R. Acad. Sci. (Paris), 263, 1880.

276. - LEVAN A., NICHOLS W.W. et NORDEN A. - 1963 c -
A case of chronic leukemia with two leukemic stemlines in the blood.
... Hereditas 49, 434-441
277. - LEVAN A., NICHOLS W.W., HALL B., LOW B., NILSON S.B., NORDEN A. - 1964 -
Mixture of Rh positive negative erythrocytes and chromosomal
abnormalities in a case of polycythaemia.
... Hereditas (Lund.) , 52, 89.
278. - LEVIN W.C., HOUSTON E.W., RITZMANN S.E. - 1967 -
Polycythemia vera with Ph¹ chromosome in two brothers.
... Blood, 30, 503.
279. - LEWIS F.J.W., Mac TAGGART M., CROW R.S. et WILLS M.P. - 1963 -
Chromosomal abnormalities in multiple myeloma.
... Lancet i, 1183-1184
280. - LEWIS F.J.W., FOULDING R.H. and EASTMAN R.D. - 1963 e -
Acute leukaemia in an XO/XXX mosaic.
... Lancet ii , 306.
281. - LEWIS T.L.T. - 1960 -
Leukaemia in childhood after antenatal exposure to X rays.
... Brit. Med. J. 2, 1551.
282. - LORENZ W. - 1950 -
Über die beziehungen = wichen retothelsarkom (reticulo sarkom)
und leukaimien (leukosen) ein beitrag zur tumortheorie der leu-
kämien.
... Stahlentherapie, 82, 155-172.
283. - LUERS Th. et STRUCK E. - 1962 a -
Ph¹ chromosome in subacute myeloid leukaemia of an adult male.
... Deutsch. Med. Wschr. 104, 1493-1496.
284. - LUERS Th. STRUCK E., et BOLL I. - 1962 b -
Über eine spezifische chromosomes anomalie bei leukämie
(das minute oder Ph¹ chromosom).
... Munch. Med. Wschr. 104, 1493-1496.
285. - LUERS Th., STRUCK E. et ALBRECHT M. - 1963 a -
Struktur~~an~~omalien der chromosomen bei einer akuten paramyeloblas-
tenleukämie (blutkulturmethode)
... Med. Welt. 17, 948-951 et 955-956.

286. - MC CLURE P.A., THALER N.M., CONEN P.E. - 1965 -
Chronic erythroleukemia with chromosome mosaicism.
- Report of a case in 5 year old boy
... Arch. Intern. Med., 115,697.
287. - MC PHEDRAN P., HEATH C.W., LEE J. - 1969 -
Patterns of familial leukemia. Ten cases of leukemia in
two interrelated families.
... Cancer, 24, 2, 403.
288. - MC PHEDRAN P., HEATH C.W. - 1970 -
Acute leukemia occurring during chronic lymphocytic leukemia.
... Blood, 25, 1, 7-11.
289. - MAJSKY A. - 1966 -
Zwei erythrocytes populationen AB und schwaches A, bei einem
krauken mit cronischer leukamie.
... Folia Haemat. (Lpz), 86 235.
290. - MAKINO S. et KANO K. - 1951 -
Cytological studies on cancer. II. Daily observations on the
mitotic frequency and the variation of the chromosome number
in tumor cell of the Yoshida sarcoma tough a transplant
generation.
... J. Fac. Sci. Hokkaido Univ. Senis VI, 10, 225-242.
291. - MAKINO S., ISHIHARA T., NONOMURA A. - 1959 -
Cytological study of tumors, XXVIII. The chromosomes of thirty
human tumors.
... Z, Krebsforsch, 63, 184-208.
292. - MALONEY W.C. - 1959 -
Induction of leukemia in man by radiation.
Radiation biology and cancer.
... Univ. of Texas Press.
293. - MAMUNES P., LAPIDUS P.H., ABBOT J.A. et ROATH S. - 1961 -
Acute leukaemia and Klinefelter's syndrome.
... Lancet ii, 26-27.
294. - MASTRANGELO R., ZUELZER W., THOMPSON R. - 1967 -
The significance of the Ph1 chromosome in acute myeloblastic
leukemia : Serial cytogenetic studies in a critical case.
... Pediatrics 1967, Vol. 40, N° 5.

295. - MASTRANGELO R., WOLF W. ZUELZER, PETER S. ECKLUND and RUBY I. THOMPSON - 1970 -
Chromosomes in the spinal fluid ; evidence for metastatic origin of meningeal leukemia.
... Blood, 35, 2.
296. - MATHE, MERY et COLL - 1961 -
Contribution à l'étude des facteurs étiologiques des leucémies de l'enfant.
Communication personnelle.
... In thèse de Médecine MERY Paris.
297. - MATHE G., JOLY-MATHE M. et MERY A.M. - 1962 -
Epidémiologie des leucémies de l'enfant.
... Méd. Infant. 67, 403, 411.
298. - MATHE G. - 1963 -
Nomenclature et classification des leucémies et hématosarcomes.
La place des leucémies aiguës et leurs diverses variétés.
... Rev. Prat. 13, 2049-2066.
299. - MATHE G. - 1966 -
In the chimiotherapie des cancers (leucémie, hématosarcomes, tumeurs solides).
... L'Expansion éd. 2 ch., 1966, P. 174.
300. - MATHE G., TUBIANA M., CALMAN F., SCHLUMBERGER J.R., BERUMEN L., CHOQUET C., CATTAN A., SCHNEIDER M. - 1967 -
Les syndromes de leucémie aiguë secondaire (sla) apparaissant au cours de l'évolution des hématosarcomes et des leucémies chroniques (analyse clinique).
... Nouv. Rev. Fr. d'Hémat. 7, 4, 543, 554.
301. - MAUER A.M. et FISCHER V. - 1962 -
Comparison of the proliferative capacity of acute leukaemia cells in bone marrow and blood.
... Nature 193, 1085-1086.
302. - MAUER A.M. et FISCHER V. - 1963 -
In vivo study of cell kinetic in acute leukaemia.
... Nature 197, 574-576.
303. - MERCER R.D. - 1963 -
An extra chromosome in a child with mongolism and acute myeloblastic leukaemia.
... Cleveland clin. Quart., 30, n° 4, 245.

304. - MERKER H. - 1965 -
The significance of cytochemical and cytogenetic findings in
chronic granulocytic leukaemia and related disease.
... Cur. Res. in leukaemia, Ed. F.G.J. HAYOE.
305. - MERRIT D.H., HARRIS J.S. - 1956 -
Mongolism and acute leukemia report of 4 cases.
... A.M.A. Am. J. Dis. Child. 92, 41.
306. - MILLARD R.E., SEIG G. - 1967 -
Chromosomes in malignant lymphomas.
... Lancet, I, 781.
307. - MILLER O.J., BREG W.R., SCHMICKEL R.D. et TRETTER W. - 1961 b -
A family with an XXXXY male, a leukaemia male, and two 21-trisomic
mongoloid females.
... Lancet ii, 78-79.
308. - MILLER R.W. - 1963 -
Down's syndrome (mongolism), other congenital malformations
and cancers among the sibs of leukemic children.
... New Engl. J. Med. 268, 393-401.
309. - MILLER R.W. - 1968 -
Genetics of leukemia : epidemiologie aspects.
... Japanese J. Hum. Genet., 13, 2.
310. - MOGENS, KROGH, JENSEN - 1968 -
Chromosome studies in potentially leukemic myeloid disorders.
... Acta Med. Scand., Vol. 183, p. 535-542.
311. - MONCADA L.E. - 1963 -
Chromosomas y leucemias.
... Revista Clínica Espanola 88, 398-402.
312. - MOORHEAD P.S., NOWELL P.C., MELLMAN W.J., BATTIPS D.M. et
HUNGERFORD D.A. - 1960 -
Chromosome preparations of leukocytes cultured from human
peripheral blood.
... Exper. Cell. Res. 20, 613-616.
313. - MORETTI G., STAEFFEN J., BROUSTET A., BEYLOT J., VEYRET V., MEUGE C.
et LIEGEOIS J.M. - 1969 -
Etude cytogénétique d'un cas de leucémie myéloïde chronique à
gros ganglions.
... Bordeaux Med., 2, 323-336.

314. - MORTADA A. - 1962.
Orbital reticulum celle sarcoma with monocytic leukemia.
Report of two cases.
... Arch. Opht., 67, 572-577.
315. - MOURIQUAND C., PATET J., GILLY C., WOLFF C. - 1966 -
Chromosomes et radiations : étude in vitro de l'action
des rayons X sur les lymphocytes humains.
... Commissariat à l'Energie Atomique - France. Rapport CEA R 3007.
316. - MULDAL S., TAYLOR J.J., ASQUIN P. - 1967 -
Non-random karyotype progression in chronic myeloid leukaemia.
... Int. J. Radiat. Biol., 12, 219.
317. - MURRAY R., HECKEL P. et HEMPEIMANN L.H. - 1959 -
Leukemia in children exposed to ionizing radiation.
... New Engl. J. Med. 261, 585-589.
318. - NAVA C. de, GROUCHY H de, BILSKI-PASQUIER G., BOUSSER J., ZITTOUN R.,
PIGUET H., ALBAHARY C. - 1966 -
Cytogenetic observations on human granulocytic leukemia and
other myeloproliferative syndrome : a study of 72 cases.
... IIIrd Int. Cong. Human Genetics - Chicago.
319. - NICHOLS W.W., LEVAN A., AULA P., NORRBY F. - 1964 -
Extreme chromosome breakage induced by measles virus in dif-
ferent in vitro system.
... Hereditas (Lund), 51, 1-2, 380.
320. - NICHOLS W.W. - 1966 -
Studies on the role of viruses in somatic mutation.
... Hereditas (Lund), 55,1.
321. - NICOARA - 1967 -
Specificity of the Ph1 chromosome.
... The Lancet 1967.
322. - NOWELL P.C., HUNGERFORD D.A. et BROOKS C.D. - 1958 -
Chromosomal characteristics of normal and leukemic human
leukocytes after short term tissue culture.
... Proc. Am. Ass. Cancer Res. 2, 331-332.
323. - NOWELL P.C., HUNGERFORD D.A. - 1960 -
Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes.
... J. Nat. Cancer Inst., 25, 85.

324. - NOWELL P.C., HUNGERFORD D.A. - 1960 c -
Aetiology of leukaemia.
... Lancet i, 113 - 114.
325. - NOWELL P.C., HUNGERFORD D.A. - 1960 d -
A minute chromosome in human chronic granulocytic leukaemia.
... Science 132, 1497.
326. - NOWELL P.C., HUNGERFORD D.A. - 1960 e -
Chromosome studies on normal and leukaemic human leukocytes.
... J. Nat. Cancer Inst. 25, 85-109.
327. - NOWELL P.C., HUNGERFORD D.A. - 1961 b -
Chromosome studies in human leukaemia - II chronic granulocytic leukaemia.
... J. Nat. Cancer Inst. 27, 1013-1035.
328. - NOWELL P.C., HUNGERFORD D.A. - 1962 a -
Chromosome studies in human leukaemia. IV myeloproliferative syndrome and other atypical myeloid disorders.
... J. Nat. Cancer Inst. 29, 911-931.
329. - NOWELL P.C., HUNGERFORD D.A. - 1962 b -
Chromosomes in acute granulocytic leukaemia and the myeloproliferative syndrome.
... Proc. Am. ASS. Canc. Res., 198.
330. - NOWELL P.C., HUNGERFORD D.A. - 1962 c -
The minute chromosomes (Ph1) in chronic granulocytic leukaemia.
... Blut. 8, 65-66.
331. - NOWELL P.C. - 1965 -
Prognostic value of marrow chromosome studies in human "preleukemia".
... Arch. Path., 80, 3, 205.
332. - OBE G. - 1969 -
The distribution of chemically induced achromatic lesions and breaks on the chromatide of human leukocyte chromosomes.
... Chromosoma, 26, 4.
333. - OEHME J. - 1960.
Chromosomenveränderungen bei Leukämie.
... Deutsch. Med. Wschr., 85, 817-818.

334. - ONESTI P., B. SC., A.A.I.M.L.T., and WOODLIFF H.J., PH. D.,
M.R.C.P.E. - 1970 -
The Philadelphia chromosome in a patient with acute leukaemia.
... The Med. J. of Aust. 14 March, 544 - 546.
335. - OPPENHEIM J.J., WHANG J., FREI III. E. - 1965 -
Immunologic and cytogenetic studies of chronic lymphocytic leukemia cells.
... Blood, 26, 2, 121.
336. - PADEH B., BIANU G., SHAKI R., AKSTEIN E., - 1965 -
Cytogenetic studies in proliferative disorders.
... Israel J. Med. Sci., 1, 795.
337. - PADEH B., BIANU G., AKSTEIN E., SHAKI R. - 1965 -
Cytogenetic studies in chronic myeloid leukemia.
... Israel J. Med. Sci., 1, 791.
338. - PAPY-JURION M.C. - 1964 -
Contribution à l'étude des aberrations chromosomiques dans les leucémies humaines.
... Thèse Doctorat de Médecine - Marseille.
339. - PATAU K. - 1961 a -
Chromosomal abnormalities in Waldenstrom's macroglobulinaemia.
... Lancet ii, 600-601.
340. - PEARSON H.A., GRELO F.W., et CONE T.E. Jr. - 1963 -
Leukemia in identical twins.
... New Engl. J. Med. 268, 1151-1156.
341. - PEDERSEN B. - 1964 -
Two cases of chronic myeloid leukaemia with presumably identical 47-chromosome cell-lines in the blood.
... Acta path. microbiol. scand., 61, 4, 497.
342. - PEDERSEN B., VIDEBAEK A. - 1964 -
Several cell-lines with abnormal karyotype in a patient with chronic myelogenous leukaemia.
... Scand. J. Hemat., 1, 129.
343. - PEDERSEN B. - 1966 -
The aneuploid Ph1 positive cell population during progression and treatment of chronic myelogenous leukaemia.
... Acta Path. microb. scand., 67, 451.

344. - PEDERSEN B. - 1966 -
Autologous versus homologous culture media in blood cultures from patients with chronic myelogenous leukaemia - Comparison of the cytogenetic pictures.
... Acta path. microb. scand., 68, 421.
345. - PEDERSEN B. - 1968 -
Males with XO Ph1 positive cells : a cytogenetic and clinical subgroup of chronic myelogenous leukaemia.
... Acta path. microbiol. scand., 72, 360-366
346. - PEDERSEN B. - 1969 -
Cytogenetic evolution in chronic myelogenous leukaemia.
... Munsgaard ed - Copenhagen
347. - PEDERSEN B. - 1970 -
Cytogenetic evolution in chronic myelogenous leukemia.
... Munsgaard ed - Denmark.
348. - PEGORARO L., PILERI A., ROVERA G., GAVOSTO F. - 1967 -
Trisomia del cromosoma Filadelfia (Ph1) nella crisi blastica di un caso di leucemia mieloide cronica.
... Tumori, 53, 315.
349. - PFEIFFER R.A. - 1961 -
Zur frage der leukamiezunahme durch ionisierende strahlung.
... Arztliche Praxis, 36, 1863-1867.
350. - PFEIFFER R.A., KOSENOW W., BAUMER A. - 1962 d -
Chromosomen untersuchungen an blutzellen eines patienten mit macroglobulinaemia Waldenström.
... Klin. Wschr. 40, 342-344.
351. - POCHIN E.E. - 1960 -
Leukaemia following radio-iodine treatment of thyrotoxicosis.
... Brit. Med. J. ii, 1545.
352. - PRIETO Felix, EGOZENE Jose, FORTEZA Geronimo and MARIO Felix - 1970 -
Identification of the Philadelphia (Ph1) chromosome.
... Blood, 35, 1, 23.
353. - PRIETO GARCIA F., FORTEZA BOVER G., BAGUENA CANDELA R., MARCO ORTS F. - 1968 -
Doble cromosoma Filadelfia (Ph1) e hyperdiploida en el brote agudo de una leucemia mieloide cronica.
... Sangre, XIII, 2, 193-202.

354. - PRIGOGINA E.L. and Others - 1970 -
Congenital chromosome abnormalities and leukaemia.
... Lancet, 7671, II.
355. - Proposition d'un système standard de nomenclature des chromosomes
mitotiques humains.
Denver 1960.
... Ann. Génét., 2, 35.
356. - PROPP SIMON and FRANCK A. LIZZI - 1970 -
Philadelphia chromosome in acute lymphocytic leukemia.
... Blood, 36, 3.
357. - RANDALL D.L., REIQUM C.W., GITHENS J.H., ROBINSON A. - 1965 -
Familial myeloproliferative disease. A new syndrome closely
simulating myelogenous leukemia in childhood.
... Amer. J. Dis. Child., 110, 479.
358. - RAYBAUD A. et FANTIN J. - 1958 -
La varicelle hémorragique et ses rapports avec la leucose
aiguë.
... Presse Méd. 66, 1809-1813.
359. - REILLY E.B., RAPAPORT S.I., KARR M.W., MILLS H., CARPENTIER G.E.
- 1952 -
Familial chronic lymphatic leukaemia.
Arch. intern. med., 90, 87-89.
360. - REISMAN L.E. et TRUJILLO J.M. - 1962 -
Chromosome studies in chronic granulocytic leukemia of
childhood.
... Blood 20, 808.
361. - REISMAN L.E., MITANI M. et ZUELZER W.W. - 1963 a -
Chromosome studies on leukemic children with and without
congenital abnormalities.
... The Soc. for Pediatric Res. 33th annual meeting May 1-2.
362. - REISMAN L.E. et TRUJILLO J.N. - 1963 b -
Chronic granulocytic leukemia of childhood-clinical and
cytogenetic studies.
... J. Pediat. 62, 710-723.
363. - REISMAN L.E., ZUELZER W.W. et MITANI M. - 1963 c -
Endoreduplication in a patient with acute monocytic leukaemia.
... Lancet ii, 1038-1039.

364. - REISMAN L.E., MITANI M. et ZUELZER W.W. - 1964 -
Chromosome studies in leukemia.
I - Evidence for the origin of leukemic Stem Line from
aneuploid mutants.
... New Engl. J. Med. 270, 591-597.
365. - REISMAN L.E., ZUELZER W.W., THOMPSON R.I. - 1964 -
Further observation on the role of aneuploidy in acute
leukemia.
... Cancer Res., 24, 8, 1448.
366. - REVOL L., MILLET C., THIVOLLET S. - 1954 -
A propos de l'étiologie de la leucose aiguë. Etude de 193 cas.
... Sang, 25, 825-840.
367. - RICHARDS A.G. - 1962 -
Loss of blood group B antigen in chronic lymphatic leukaemia.
... Lancet ii, 178-179.
368. - RIGBY P.G., PRATT P.T., ROSENLOF R.C., LEMON H.M. - 1968 -
Genetic relationships in familial leukemia and lymphoma.
... Arch. intern. Med., 121, 67.
369. - RIGO S.J., STANNARD M., COWLING D.C. - 1966 -
Chronic myeloid leukaemia associated with multiple chromosomes
abnormalities.
... Med. J. Austr., 2, 70.
370. - RITZMANN S.E., STOUFFLET E.J., HOUSTON E.W., LEVIN W.C. - 1966 -
Coexistant chronic myelocytic leukemia monoclonal gammopathy
and multiple chromosomal abnormalities.
... Amer. J. Med., 41, 981.
371. - ROSEN R.B., TEPLITZ R.L. - 1965 -
Chronic granulocytic leukemia complicated by ulcerative
colitis : elevated leukocyte alkaline phosphatase and
possible modifier gene deletion.
... Blood, 26, 148.
372. - ROSS J.D. et ATKINS L. - 1962 -
Chromosomal anomaly in a mongol with leukaemia.
... Lancet ii, 612-613.
373. - ROSS J.D., MOLONEY W.C. et DESFORGES J.F. - 1963 -
Ineffective regulation of granulopoiesis masquerading as
congenital leukemia in a mongoloid child.
... J. Pediat. 63, 1-10.

374. - ROWLEY J.D., BLAISDELL R.K., JACOBSON L.O. - 1966 -
Chromosome studies in preleukemia - I aneuploidy of group C
chromosome in three patients.
... Blood, 27, 782.
375. - ROZYNKOWA Danuta, MAREZAK Teresa and RUP NIEWSKA Zofia - 1968 -
E-1 chromosome abnormality in lymphatic leukaemia.
... Humangenetik, 6, 4, 300-302.
376. - ROZYNKOWA D., MAREZAK T. - 1969 -
Cytogenetic studies in lymphocytic leukemia.
... Genet. Polonica, 10, 3-4.
377. - RUDKIN G.T., HUNGERFORD D.A. et NOWELL P.C. - 1962 -
D N A measurements of chromosomes including the Philadelphia
chromosome in human chronic granulocytic leukaemia.
... Genetics 47, 981.
378. - RUDKIN G.T. - 1964 -
D N A contents of chromosome Ph1 and chromosome 21 in
human chronic granulocytic leukaemia.
... Science, 144, 1229.
379. - RUFFIE J. - 1962 c -
Les chromosomes des cellules du sang dans les hémopathies.
... Toulouse Méd. 63, 249-258.
380. - RUFFIE J. et LEJEUNE J. - 1962 d -
Deux cas de leucoses aiguës myéloblastiques avec cellules
sanguines normales et cellules haplo (21 ou 22).
... Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 7, 644-647.
381. - RUFFIE J., LEJEUNE J. et MOURLAN D. - 1962 e -
Trois cas de leucoses myéloblastiques aiguës à clone haplo 21.
... Congrès Hématol. - Mexico.
382. - RUFFIE J. - 1963 b -
Modifications des chromosomes dans les cellules des leucémies
aiguës.
... Nouv. Rev. Fr. Hemat. 3, 830-844.
383. - RUFFIE J., LEJEUNE J., MOURLAN A.M. - 1964 -
Chromosomal abnormalities found in the course of certain acute
myeloblastic leukemias.
... Proc. int. Soc. Haemat., 9, 399.

384. - RUFFIE J., BIERME R., SALLES-MOURLAN A.M. et COLOMBIES P. - 1964 -
Remaniements chromosomiques multiples, observés au cours d'une
hémopathie chez un sujet professionnellement soumis aux radia-
tions ionisantes.
... Nouv. Rev. Fr. d'Hématol., 4, 551-556.
385. - RUFFIE J., DUCOS J., BIERME R., COLOMBIES P., SALLES-MOURLAN A.M.,
SENDRAIL A. - 1964 -
Multiple chromosomal abnormalities in an acute exacerbation
of myeloid leukaemia.
... Lancet, 1, 609.
386. - RUFFIE J., BIERME R., COLOMBIES P., DUCOS J., MARTY Y., CHAYON E.
- 1965 -
Anomalies chromosomiques et disparition de la substance H
chez un malade du groupe O atteint de leucose myeloblastique.
... Nouv. Rev. franç. Hemat., 5, 501.
387. - RUFFIE J., DUCOS J., BIERME R., COLOMBIES P., SALLES-MOURLAN A.M.
- 1966 -
Chromosomes in chronic lymphocytic leukaemia.
... Lancet, II, 227.
388. - RUFFIE J., COLOMBIES P., COMBES P.F., DUCLOS J. - 1966 -
Lymphoblastic leukaemia in a person carrying a complex
congenital anomaly probably of the XXY type.
... Bull. Acad. nat. Med., 130, 342.
389. - RUFFIE J. - 1966 -
L'évolution cytogénétique des leucoses.
... Rev. Med. Toulouse, 2, 621-642.
390. - SALMON CH. - 1964 -
Sur le mécanisme des modifications de groupes sanguins
au cours des leucémies aiguës.
... In : Ann. Génét. 7, 3-6.
391. - SANCHEZ CASCOS A., BARREIRO E. - 1964 -
Chromosoma Ph1 y translocation 5-12 en un caso de leucemia
mieloide cronica.
... Rev. Clin. esp., 94, 10.
392. - SANDBERG A.A., KOEFF G.F., CROSSWHITE L.H. et HAUSCHKA T.S. - 1960 b -
The chromosome constitution of human marrow in various
developmental and blood disorders.
... Am. J. Hum. Genet. 12, 231.

393. - SANDBERG A.A., ISHIHARA T., MIWA T. et HAUSCHKA T.S. - 1961 a -
The in vivo chromosome constitution of marrow from 34 human
leukaemias and 60 non leukaemic controls.
... Cancer Res. 21, 678-689.
394. - SANDBERG A.A., ISHIHARA T., CROSSWHITE L.H. et HAUSCHKA T.S.
- 1962 a -
Comparison of chromosomes constitution in chronic myelocytic
leukemia and other myeloproliferative disorders.
... Blood, 20, 393-423.
395. - SANDBERG A.A., ISHIHARA T., CROSSWHITE L.H. et HAUSCHKA T.S.
- 1962 b -
Chromosomal dichotomy in blood and marrow of acute leukemia.
... Cancer Res. 22, 748-756.
396. - SANDBERG A.A., ISHIHARA T., MOORE G.E., PICKREN J.W. - 1963 b -
Unusually high polyploidy in a human cancer.
... Cancer 16, 1246-1254.
397. - SANDBERG A.A., ISHIHARA J., KIKUCHI Y., CROSSWHITE L.H. - 1964 -
Chromosomal differences among the acute leukaemias.
... Ann. N.Y. Acad. Sci., 113, 663.
398. - SANDBERG A.A., ISHIHARA T.C., CROSSWHITE L.H. - 1964 -
Group C trisomy in myeloid with possible leukemia.
... Blood 24, 716.
399. - SANDBERG A.A., KIKUCHI Y., CROSSWHITE L.H. - 1964 -
Mitotic ability of leukemic leukocytes in chronic myelocytic
leukemia.
... Cancer Res., 24, 1468.
400. - SANDBERG A.A., CORTNER J., TAKAG N., MOGHADAM M.A., CROSSWHITE L.H.
- 1966 -
Differences in chromosome constitution of twins whith acute
leukemia.
... New Engl. J. Med., 275, 809.
401. - SANDBERG A.A. - 1966 -
The chromosomes and causation of human cancer and leukaemia.
... Cancer Res., 26, part I, 2064-2081.
402. - SCHADE H., SCHOELLER L. et SCHULTZE K.W. - 1962 -
D-Trisomie (Patau syndrome) mit kongenitaler myeloischer
leukämie.
... Med. Welt. 2690-2692.

403. - SCHLEIEMACHER E., KROLL W., HERT M., REINHARDT N. - 1967 -
A constant chromosome aberration in two children with acute
myeloic leukaemia.
... Humangenetik, 5, 80.
404. - SCHÖYER N.H.D. - 1961 -
The Philadelphia chromosome.
... Lancet i, 826.
405. - SCHÖYER N.H.D. - 1963 -
Aetiology of leukaemias.
... Lancet i, 1427.
406. - SCHRECKER A.W., VENDITTI J.M., GREENBERG N.H., BIEDLER J.L.,
ROBINSON D.L. et HUTCHINSON D.J. - 1963 -
Association on increased dihydrofolate reductase levels and
chromosome alteration in amethopterin-resistant sub lines of
leukemia.
L 1210.
... J. Nat. Canc. Inst. 31, 557-574.
407. - SCHROEDER T.M., BOCK H.E. - 1965 -
Trisomie des Ph1 chromosomes in myeloblasten während der
terminalen phase einer chronischen myeloischen leukämie.
... Humangenetik, 1, 681.
408. - SCHUNK G.J. et LEHMAN W.L. - 1954 -
Mongolism and congenital leukaemia.
... J. Am. Med. Ass. 155, 250.
409. - SERRA A., SARGENTINI S., PATRONO C., FERRARA A. and LAGHI V. - 1970 -
45,X,G-,Ph1+ cell line in bone marrow and blood of a C.M.L.
affected male.
... Ann. Genet., 1970, 13, n° 4, 239-243.
410. - SHAJETKO V.P. - 1965 -
Leucémie aiguë des jumeaux.
... Probl. Gemat., 10, 54-56.
411. - SHERMAN S.I., KOLOSOVA N.N., ROSANOVA L.M., LETSKY V.B. - 1969 -
Comparison of the results of karyologic tests and alkaline
phosphatase activity in neutrophils from leukemia patients.
... Probl. Gemat., 14, 3-6.
412. - SHIPTON E.A. - 1938 -
Familial leucosis.
... Med. J. Australia, 25, 116-118.

413. - SMALLEY R.V. - 1966 -
double Ph1 chromosomes in leukaemia.
... Lancet, 2, 591.
414. - SMITH J.F., HORNE J.H. - 1950 -
Monocytic leukaemia in twin brothers.
... St Thom. Hosp. Rep., 6, 225-258.
415. - SMITHER - 1962 -
Cancer : an attack in cytologism.
... Lancet i, 493.
416. - SOLARI A.J., SVERDLICK A.B. et VIOLA E.R. - 1962 -
Chromosome abnormality in myeloid metaplasia.
... Lancet ii, 613.
417. - SOLOMON I.L., HAMM Ch.W. et GREEN O.C. - 1963 -
Chromosome studies on the testis and blood of a male without
a Y chromosome.
... Soc. for Pediat. Res. 33th Ann. Meeting, 1-2 May.
418. - SOREL R., RUFFIE J., DUCOS J., DALOUS A. et BIERME R. - 1962 -
Observation d'un cas de leucose myéloblastique à deux
populations de cellules sanguines (cellules normales et
cellules haplo 21 ou 22).
... Toulouse Méd. 63, 259-264.
419. - SPEED D.E., LAWLER S.D. - 1964 -
Chronic granulocytic leukaemia. The chromosomes and the disease.
... Lancet, 22, 1, 404-407.
420. - SPIERS A.S.D., BAIKIE A.G. - 1965 -
Chronic granulocytic leukaemia : Demonstration of the
Philadelphia chromosome in culture of spleen cells.
... Nature (Philad), 209, 497.
421. - SPIERS A.S.D. and BAIKIE A.G. - 1968 -
Cytogenetic evolution and clonal proliferation in acute trans-
formation of chronic granulocytic leukaemia.
... Brit. J. Cancer, 22, 2, 192-204.
422. - STAHL A. et MULLER M. - 1962 -
L'étude des chromosomes humains à l'aide des cultures de
moëlle osseuse.
... Path. et Biol. 10, 1307-1314.

423. - STAHL A., PAPY-JURION M.C., MURATORE R., MONGIN M., OLMER J.
- 1966 -
Etude des chromosomes dans 35 observations de leucose.
... Presse méd., 74, 429.
424. - STEINBERG A.G. - 1960 -
The genetics of acute leukaemia in children.
... Cancer, 13, 985-999.
425. - STEINBERG A.G., FARBER S., DOWNING V. - 1953 -
Pedigree of a family high frequency of leukaemia and other malignancies.
... Read before the Amer. Soc. Human. Genet., déc. 1953.
426. - STEINER F. - 1933 -
Familiäre leukämie.
... Munch. Med. Wschr., 80, 1822-1823.
427. - STEWART A.M. - 1961 -
Aetiology of childhood malignancies. Congenitally determined leukaemias.
... Brit. Med. j.i, 452-460.
428. - STEWART A.M. et HEWITT D. - 1959 -
Epidemiology of human leukaemia.
... Brit. Med. j. 15, 73-77.
429. - STICH W., BACK F., DORMER P., TSIRIMBES A. - 1966 -
Philadelphia chromosom un isochromosom 17 in der terminalen phase der kronischen,myeloischen leukamie.
... Klin. Wschr., 44, 334.
430. - STOPPOLONI G., DI TORO R. - 1970 -
Juvenile chronic myeloid leukaemia.
... Lancet, 7657, I.
431. - STOWENS D. - 1963 -
Physical characteristics of children with acute leukemia.
... Soc. for Pediat. Res. 33th annual meeting May 1-2.
432. - STREIFF R., PETERS A., GILGENKRANTZ S. - 1966 -
Anomalies chromosomiques au cours de la transformation blastique terminale d'une leucémie myéloïde chronique, prédominance d'un clone à 48 chromosomes avec deux chromosomes Ph1.
... Nouv. Rev. franç. Hémat., 6, 417.

433. - SUTTON R.N.P., BISHUM N.P. and SOOTHILL J.F. - 1969 -
Immunological and chromosomal studies in first-degree
relatives of children with acute lymphoblastic leukaemia.
... Brit. J. Haemat., 17 113-119.
434. - TABATA T. - 1959 -
A chromosome study in some malignant human tumors.
... Cytologia (Tokyo), 25, 367-377.
435. - TANZER J. - 1962 -
Chromosomes et leucémies.
... Entretiens de Bichat (Médecine), 609-618.
436. - TANZER J., LORTHOLARY P., LEUJEUNE F., JACQUILLAT C. - 1967 -
Applications pratiques des examens cytochimiques et chromoso-
miques au diagnostic des leucémies.
... Gaz. méd. Fr., 74, 1989-2006.
437. - TANZER J., JACQUILLAT C., LEVY D. - 1969 -
La leucémie myéloïde chronique. Diagnostic et forme parti-
culières. Données récentes.
... Act. Hématologiques, 3 série P. 69.
438. - TANZER J.
Chromosomes et hémopathies malignes humaines.
... Actualités hématologiques, Masson Ed.
439. - TEPLITZ R.L. - 1966 -
Regulation of leucocyte alkaline phosphatase and the Philadelphia
chromosome.
... Nature (Lond.), 209, 821.
440. - THOMPSON M.W., BELL R.E. et LITTLE A.S. - 1963 -
Familial 21-trisomic mongolism coexistent with leukaemia.
... Canad. Med. Assoc. J. 88, 893-894.
441. - TJIO J.H., CARBONE P.P., WHANG J., FREI E. - 1966 -
The Philadelphia chromosome and chronic myélogenous leukemia.
... J. Nat. Cancer Inst., 36, 567.
442. - TJIO J.H. et WHANG J. - 1962 -
Chromosome preparations of bone marrow cells without prior in
vitro culture or in vivo colchicine administration.
... Stain Technol. 37, 17-20.

443. - TOUGH I.M., COURT BROWN W.M., BAIKIE A.G., BUCKTON K.E., HARNDEN D.G., JACOBS P.A., KING M.J. et MC BRIDE J.A. - 1961 -
Cytogenetics studies in chronic myeloid leukaemia and acute leukaemia associated with mongolism.
... Lancet i, 411-417.
444. - TOUGH I.M., COURT BROWN W.M., BAIKIE A.G., BUCKTON K.E., HARNDEN D.G., JACOBS P.A., WILLIAMS J.A. - 1962 a -
Chronic myeloid leukaemia - cytogenetic studies before and after splenic irradiation.
... Lancet ii, 115-120.
445. - TOUGH I.M. et JACOBS P.A. - 1962 b -
The specific chromosome abnormality in chronic myeloid leukaemia.
... Ann. Hum. genet. 25, 4, 424.
446. - TOUGH I.M., JACOBS P.A., COURT BROWN W.M., BAIKIE A.G., WILLIAMSON E.R.D. - 1963 -
Cytogenetic studies on bone-marrow in chronic myeloid leukaemia.
... Lancet 1, 844-846.
447. - TRACZYK - 1963 -
Chromosome studies of bone marrow cells in Polycythemia vera.
... Polsk. Tygod. Lekar. 18, 121-127.
448. - TRAIL N.A. - 1968 -
The inheritance of leukaemia and cancer.
... Acta Haemat., 1968, 39, 174-176.
449. - TRUJILLO J.M. - OHNO S. - 1963 -
Chromosomal alteration of erythropoietic cells in chronic myeloid leukemia.
... Acta Haemat. 29, 311-316.
450. - VALENTINE W.N. et BECK W.S. - 1951 -
Leucocytes (I) phosphatase activity in health leucocytosis and myelocytic leukemia.
... J. Lab. Clin. Med. 38, 39-55.
451. - VIDEBAEK A. - 1947 -
Heredity in human leukaemia and its relation to cancer.
... London.
452. - VIDEBAEK A. - 1958 -
Familial leukaemia.
... Acta path. microbiol. scand., 44, 372-376.

453. - VINCENT P.C., SINHA A., NEATE R., DEN DULK G. et TURNER B. - 1963 -
Chromosome abnormalities in a mongol with acute myeloid leukemia.
... Lancet i, 1328-1329.
454. - WAHRMAN J., SCHAAP T. et ROBINSON E. - 1962 -
Manifold chromosome abnormalities in leukaemia.
... Lancet i, 1098-1100.
455. - WAHRMAN J., VOSS R., SHAPIRO T., ASKENASI A. - 1967 -
The Philadelphia chromosome in two children with chronic myeloid.
... Israel J. Med. Sci. 3, 380.
456. - WAKAYAMA, TAMAKA, YAZAKI - 1956 -
Occurrence of leukemia in two sisters.
... Rinsho Maika Shonika, 11, 191.
457. - WALD N., BORGES W.H., LI C.C., TURNER J.H. et HARNOIS M.C. - 1961 -
Leukaemia associated with mongolism.
... Lancet i, 1228.
458. - WHANG-PENG J., CANELLOS G.P., CARBONE P.P., TJIO J.H. - 1968 -
Clinical implications of cytogenetic variants in chronic
myelocytic leukaemia (CML).
... Blood, 32, 755-766.
459. - WARD J.E., GALINSKI L., NEWTON B.L. - 1952 -
Familial leukaemia. A report of three cases of leukaemia and
one leukemoid reaction in one family.
... Amer. J. Hum. Genet., 4, 90-93.
460. - WARKANY J., SCHUBERT W.K. et THOMPSON J.N. - 1963 a -
Chromosome analyses in mongolism (Langdon Down syndrome)
associated with leukemia.
... New Engl. J. Med. 268, 1-4.
461. - WEATHERALL D.J., WALKER S. - 1965 -
Changes in the chromosome and haemoglobin patterns in a
patient with erythro-leukaemia.
... J. med. Genet., 2, 212.
462. - WEGELIUS R. - 1960 -
Discordant leukaemia in twins.
... Ann. Paediat. Fenn., 6, 227-231.

463. - WEINER L. - 1965 -
A family with high incidence leukemia and unique Ph1
chromosome findings.
... Blood, 26, 871.
464. - WEINSTEN A.W. et WEINSTEN E.D. - 1963 -
A chromosomal abnormality in acute myeloblastic leukaemia.
... New Engl. j. Med. 268, 253-255.
465. - WHANG J., FREI III E., TJIO J.H., CARBONNE P.P. et BRECHER G. - 1963 -
The distribution of the Philadelphia chromosome in patients
with chronic myelogenous leukemia.
... Blood 22, 664-673.
466. - WHANG-PENG J., FREIREICH E.J., OPPENHEIM J.J. - 1969 -
Cytogenetic studies in 45 patients with acute lymphocytic
leukemia.
... J. Nat. Cancer Inst., 42, 6, 881-891.
467. - WHANG-PENG J., HENDERSON E.S. - 1970 -
Cytogenetic studies in acute leukemia with special emphasis on
the occurrence of Ph1 chromosome.
... Blood, 34, 4.
468. - WINGE O. - 1930 -
Zytologische untersuchungen über die natur maligner tumoren -
II - Teerkarzinome bei Mäuren.
... Z. Zellforsch. 10, 683-735.
469. - WOODLIFF H.J., DOUGAN L., ONESTI P. - 1966 -
Cytogenetic studies in twins, one with chronic granulocytic
leukemia.
... Nature (Lond.), 211, 533.
470. - ZUELZER W.W., THOMPSON R.I., MASTRANGELO R. - 1968 -
Evidence for a genetic factor related to leukemogenesis and
congenital anomalies : chromosomal aberrations in pedigree
of an infant with partial D trisomy and leukemia.
... J. Pediat., 72, 367.
471. - ZUELZER W.W., DOUGLAS E. COX - 1969 -
Genetic aspects of leukemia.
... Seminars in hematology, 6, 3, 228-249.

